

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



TESIS DOCTORAL

Respuesta vacunal en niños infectados por el virus de la
inmunodeficiencia humana (VIH) en la Comunidad Autónoma de
Madrid

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

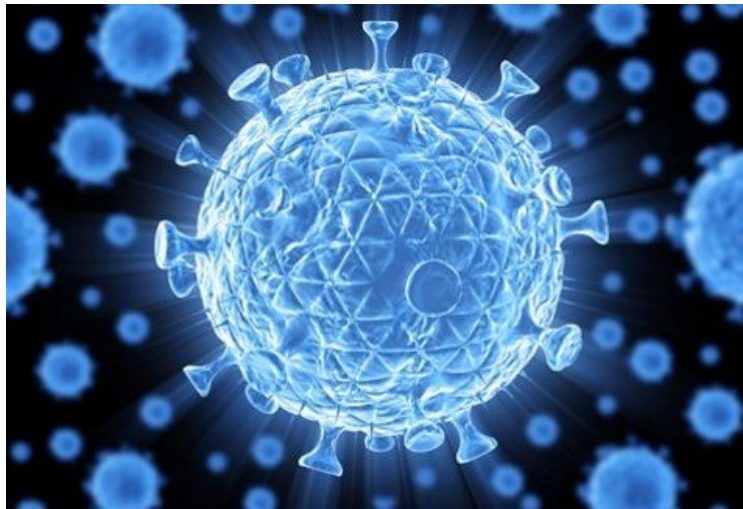
Rut del Valle Pérez

Directoras

María José Mellado Peña
María Luisa Navarro Gómez

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría



**“RESPUESTA VACUNAL EN NIÑOS INFECTADOS
POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA (VIH) EN LA COMUNIDAD
AUTÓNOMA DE MADRID”**

Tesis doctoral

Rut del Valle Pérez

Madrid, 2015

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría



Tesis doctoral

**“RESPUESTA VACUNAL EN NIÑOS INFECTADOS POR EL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN LA
COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID”**

**“VACCINE RESPONSE IN HIV INFECTED CHILDREN IN
MADRID”**

Rut del Valle Pérez

Directoras de tesis:

María José Mellado Peña

Doctora en Medicina.

Jefa del Servicio de Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y
Tropicales Pediátricas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

María Luisa Navarro Gómez

Doctora en Medicina.

Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Madrid, Octubre del 2015

AGRADECIMIENTOS

Esta suele ser la última página en escribirse, y sin embargo la que más ilusión hace. Casi 4 años después desde que esta idea comenzara a engendrarse, aún no me creo que por fin esté escribiéndola.

Ante todo, quería mostrar mi más sincero agradecimiento a todos los niños con VIH y a sus familias, por estar siempre dispuestos a participar en los miles de estudios que les proponemos, sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

A todo el antiguo servicio de Pediatría del Hospital Carlos III, a Miluca, a Julián, al fantástico grupo de enfermería que había, hacíais que nos sintiéramos como en casa. Fue una rotación que nunca podré olvidar y que hizo que me encandilara con esta fascinante enfermedad. Al servicio de infecciosas del Hospital del Niño de Panamá (a Eli, Xavier, Onix, Daysi, Merche...), tengo un recuerdo imborrable de esos meses.

Y como no, en especial a Pepa y Marisa, directoras de esta tesis. Por haberme animado con este proyecto y hacerme el camino mucho más fácil, siempre disponibles con una sonrisa y dispuestas a ayudar en lo que hiciera falta. Contestando a todos los mails aunque fueran a horas intempestivas. Veros trabajar sin descanso es siempre un increíble aliciente.

Al resto de médicos de todos los hospitales participantes (José Tomás, Luis, Sara, Pablo, Maribel, Jesús, Mar, Luis...), sin vuestra ayuda no habría podido terminar nunca este trabajo. Siempre dispuestos a colaborar, trabajando sin descanso. Al servicio de Estadística del Hospital Gregorio Marañón, en especial JM. Bellón, por entenderse con mi farragosa tabla de excell y poder facilitarme los resultados.

A mis dos compañeras de residencia y amigas, Ana y Clara, que en todo momento me han dado ánimos para continuar. A Irene, por haber soportado mis miles de llamadas con dudas estadísticas, no sé qué habría hecho sin ti.

Y por último, aunque fundamental a mi familia (a mis padres y mi hermana), por su apoyo incondicional, siempre animándome aunque estuviera sin fuerzas, siempre positivos.

A todos, gracias.

Como dijo Ebube Sylvia Taylor “No child should be born with HIV; no child should be an orphan because of HIV; no child should die due to lack of access to treatment”.

*“No es lo que tenemos, sino el no darnos por
vencido lo que nos hace ricos”.*

Henry Ward Beecher

ÍNDICE GENERAL

I. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	7
II. RESUMEN /SUMMARY	
RESUMEN	13
SUMMARY	22
III. INTRODUCCIÓN	29
1. Epidemiología de la infección VIH	31
1.1. Situación de la infección por VIH a nivel mundial	31
1.2. Situación de la infección en nuestro medio: Europa	32
1.3. Situación de la infección en nuestro medio: España	33
1.4. Situación de la infección en nuestro medio: Madrid	33
2. Biología de la infección	34
2.1. Estructura del virus VIH y ciclo de replicación	34
2.2. Mecanismos de transmisión del VIH	34
2.2.1. Transmisión vertical (TV)	34
2.2.2. Otras vías de transmisión en niños/adolescentes	36
3. Inmunopatología de la infección	36
3.1. Peculiaridades de la infección por el VIH en el niño	36
3.2. Desarrollo de la respuesta inmune frente al virus en el niño	36
3.2.1. Respuesta humoral y celular	36
3.2.2. Alteración de la inmunidad del huésped	37
3.3. Patrones de presentación clínica	39

4. Clasificación de la infección por el VIH	40
4.1. Categorías clínicas	40
4.2. Clasificación inmunológica	40
5. Diagnóstico del VIH	41
5.1. Métodos indirectos o serológicos	41
5.1.1. Pruebas de screening	42
5.1.2. Pruebas de confirmación	42
5.2. Métodos directos o virológicos	42
5.3. Diagnóstico perinatal. Consideraciones especiales	43
6. Seguimiento y monitorización de la infección	44
6.1. Parámetros inmunológicos	45
6.2. Parámetros virológicos: carga viral	45
7. Tratamiento de la infección por el VIH	45
7.1. Inicio del tratamiento en niños	45
7.2. Tendencia actual del tratamiento en niños	46
7.2.1. Tratamiento de soporte	47
7.2.2. Tratamiento antirretroviral (TAR)	48
7.3. Fármacos antirretrovirales para niños y adolescentes	48
8. Vacunación en la infancia	48
8.1. Generalidades de la vacunación	49
8.1.1. Respuesta inmunológica a las vacunas	49
8.1.2. Tipos de vacunas	50
8.2. Vacunas frente a enfermedades inmunoprevenibles	50
8.2.1. Difteria	50
8.2.2. Tétanos	51

8.2.3. Tos ferina	53
8.2.4. VHA	54
8.2.5. VHB	55
8.2.6. Poliomiелitis	56
8.2.7. Sarampión	58
8.2.8. Rubeola	58
8.2.9. Parotiditis	59
8.2.10. Varicela-zóster	60
8.2.11. Meningococo C	61
8.3. Calendarios vacunales recomendados	62
8.3.1. Situación en España	62
8.3.2. Situación en la CM	63
8.4. Vacunación en situaciones de inmunosupresión	65
8.5. Vacunación específica en niños VIH	65
9. Importancia del estado nutricional frente al VIH	67
9.1. Nutrición en el paciente VIH	67
9.2. Valoración del estado nutricional	67
9.2.1. Herramientas para valorar el estado nutricional	67
IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	69
1. Justificación del estudio	71
2. Hipótesis	72
3. Objetivos	72
V. MATERIAL Y MÉTODOS	75
1. Búsqueda bibliográfica	77

2. Localización del estudio	78
3. Diseño del estudio	79
3.1. Encuesta a los centros	79
3.2. Diseño del estudio	80
3.3. Autorización de la AEMPS	81
3.4. Autorización del CEIC	81
3.5. CoRISpe	82
4. Población y sujetos de estudio	82
4.1. Selección de pacientes	83
4.2. Criterios de inclusión	83
4.3. Criterios de exclusión	83
4.4. Identificación de pacientes y confidencialidad	83
5. Material y métodos	84
5.1. Hoja de recogida de datos y determinaciones	84
5.2. Definición de las variables	87
5.2.1. Variable dependiente	87
5.2.2. Variables independientes	88
6. Análisis estadístico	90
VI. RESULTADOS	91
1. Encuesta a los centros	93
2. Análisis descriptivo	94
2.1. Características generales de la muestra	94
2.2. 1ª valoración hospitalaria	102
2.3. 1º Estudio basal de los pacientes	107
2.4. 2º Estudio: tras la 1ª revacunación	114

2.5. 3º Estudio: tras la 2ª revacunación	118
3. Asociación entre los títulos de anticuerpos en la serología vacunal y los posibles factores relacionados	131
VII. DISCUSIÓN	135
VIII. APLICABILIDAD CLÍNICA Y APLICACIONES FUTURAS	165
IX. CONCLUSIONES	169
X. ÍNDICE DE TABLAS	173
XI. ANEXOS	193
1. Encuesta de vacunación	195
2. Calendario vacunal en niños VIH. Protocolo de actuación	197
3. Cronograma de seguimiento del niño	199
4. Autorización AEMPS	201
5. Documento de consentimiento informado	202
6. Documento de asentimiento informado	206
7. Autorización CEIC	210
8. Cuaderno de recogida de datos	211
9. Propuesta de protocolo para revacunación de niños VIH	215
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	217

I.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

I. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AEP: Asociación Española de Pediatría

Anti-HBc: Anticuerpos frente al antígeno “core” del virus de la hepatitis B

Anti-HBe: Anticuerpos frente al antígeno “e” del virus de la hepatitis B

Anti-HBs: Anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

ARN: Ácido ribonucleico

CM: Comunidad Autónoma de Madrid

CAV-AEP: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

CDC: Centro para el control de enfermedades de Atlanta, Estados Unidos (Center for Diseases Control and Prevention)

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CoRIS: Cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA

CoRISpe: Cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA pediátrica, Cohorte Nacional de niños infectados por el VIH

CV: Carga viral ARN-HIV (log10 copias/ml)

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades

EEUU: Estados Unidos

EIA: Enzimoinmunoanálisis

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción ligado a enzimas (del acrónimo en inglés: Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (del inglés: European Medicines Agency)

GALT: Tejido linfoide asociado al intestino (del inglés: Gut Associated Lymphoid Tissues)

GSK: farmacéutica GlaxoSmithKline, Bélgica

HBeAg: Antígeno “e” del virus de la hepatitis B

HBsAg: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos (del inglés: Human Leukocyte Antigen)

IFI: Inmunofluorescencia Indirecta

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IPs: Fármacos Inhibidores de la Proteasa

ITIANs: Fármacos Análogos de Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa

ITINNs: Fármacos No Análogos de Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa

Lf: Unidades de floculación

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de Naciones Unidas

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PENTA: Del inglés: Paediatric European Network for Treatment of AIDS

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

RIPA: Radioinmunoprecipitación

RIS: Red de Investigación en SIDA

SEIP: Sociedad Española de Infectología Pediátrica

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TAR: Terapia antirretroviral

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

TV: Transmisión vertical

UI: Unidades Internacionales

VHA: Virus de la hepatitis A

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

WB: Del inglés, Western blot

ZDV: Zidovudina

II.

RESUMEN/SUMMARY

II. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Desde su primera descripción en 1981⁽¹⁾, ha habido numerosos avances en la prevención y el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a pesar de lo cual la epidemia de SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) sigue representando un grave problema a nivel mundial, como se refleja en los datos de prevalencia de la enfermedad, que aportan diferentes organizaciones tanto a nivel nacional, europeo o mundial⁽²⁻⁴⁾.

La infección por el VIH causa una inmunodepresión progresiva y grave que afecta de forma global a la inmunidad. En el niño infectado por transmisión vertical, este deterioro del sistema inmune se produce antes de que se hayan desarrollado completamente sus funciones inmunológicas y junto con el hecho de no haber estado en contacto previo con los diferentes microorganismos patógenos, y por consiguiente, falta de células de memoria, se facilita que el niño tenga infecciones más graves y más recurrentes que el adulto.

A pesar que el tratamiento antirretroviral de alta actividad (TARGA) ha supuesto un antes y un después en esta enfermedad con impacto en la supervivencia; los niños infectados por el VIH presentan mayor riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles. En la actualidad, la infección por el VIH con el tratamiento adecuado, se puede considerar una enfermedad crónica y tratable. Por ello, conseguir y preservar una respuesta inmune prolongada frente a estas enfermedades, adquiere gran relevancia.

El TARGA ayuda a la recuperación inmune, pero hay que considerar que no va a restaurar por completo la funcionalidad inmunológica perdida⁽⁵⁾. La reconstitución inmune en niños se debe principalmente al aumento de las células naïve⁽⁶⁾, al contrario de lo que sucede en los adultos, que se produce por una expansión clonal de células T de memoria. Esto tiene gran importancia para entender por qué en los niños el TARGA no restaura la respuesta inmune inducida por las vacunas que existía antes del inicio del tratamiento⁽⁵⁾.

Múltiples estudios han observado una respuesta subóptima en la cobertura vacunal que presentan estos niños al compararlos con población no infectada.

Los menores inmunocomprometidos (incluyendo a los infectados por el VIH), deben ser inmunizados de la mejor forma posible para optimizar el efecto protector de las vacunas. Se recomienda que esta inmunización se realice de forma precoz (antes de que la inmunosupresión progrese) y de forma individualizada, debido a que es una población muy heterogénea, y tanto sus características clínicas como los tratamientos recibidos varían a lo largo del tiempo.

Las recomendaciones vacunales, aunque similares, pueden diferir según el país de origen y la situación clínica e inmunológica del niño. Muchos autores, apoyan la existencia de guías de vacunación homogéneas para facilitar su manejo en estos niños.

En este sentido, en los últimos años se han publicado varias guías para optimizar las recomendaciones vacunales. En 2011 la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)⁽⁷⁾ elaboró un documento de consenso sobre vacunación en inmunodeprimidos y en 2012 se publicaron las guías europeas para el manejo de la vacunación en niños VIH (PENTA)⁽⁸⁾.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La mayoría de los niños infectados por VIH no presentan una protección adecuada frente a enfermedades inmunoprevenibles; por ello es valioso averiguar la situación de nuestros pacientes y actuar si es preciso.

Los objetivos de nuestro estudio han sido describir la cobertura de inmunización y evaluar las tasas de seroprotección frente a las enfermedades inmunoprevenibles más comunes en niños y adolescentes infectados por el VIH en seguimiento en diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid (CM). Así como evaluar los factores de riesgo para el fracaso de la vacunación y analizar la respuesta a la revacunación .

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se reclutaron 123 pacientes infectados por el VIH-1 de la cohorte de Madrid. Se recogieron los datos mediante revisión de las historias clínicas. Registramos información sobre parámetros antropométricos, determinaciones del valor absoluto y porcentaje de linfocitos CD4 y CD8, determinaciones de la CV-VIH en plasma y serologías para los antígenos vacunales principales: sarampión, rubéola, paperas, varicela, difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), poliovirus y meningococo C; junto con otros parámetros clínicos, bioquímicos y de laboratorio relevantes. El estudio se ha realizado recogiendo los datos en 3 momentos diferentes a lo largo de su historia: 1º estudio basal: estudio de la inmunidad que presentaban frente a las vacunas, un 2º estudio: análisis de los datos de seroprotección tras 1ª revacunación, si la recibió, y un 3º estudio: análisis de los datos en caso de 2ª revacunación.

A fin de evaluar la cobertura de inmunización, se definió la proporción de sujetos que recibieron todas las dosis de vacunas recomendadas, según lo indicado por el calendario de vacunación de la CM, registrando los datos de vacunación previa recogidos en las historias clínicas.

Todos los pacientes entregaron por escrito el consentimiento informado, según la normativa vigente.

El estudio de los anticuerpos contra el sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, difteria, tétanos, tos ferina, VHA y VHB se determinó utilizando pruebas de ELISA. Los anticuerpos contra poliomielitis se midieron mediante el ensayo de neutralización.

Las características basales de la población de estudio fueron comparadas mediante χ^2 y la prueba exacta de Fisher, las diferencias en variables cuantitativas fueron evaluados con T-Student, Wilcoxon y la prueba de Mann-Whitney. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS 21.0. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 123 niños infectados por el VIH, de los cuales un 90% se infectaron por transmisión vertical, siendo un 62% de la muestra mujeres. En el momento del primer estudio, la mediana de edad de los niños era de 153 meses (rango: 112-204). La mediana del valor absoluto y el porcentaje de linfocitos CD4 fue de 749 cel/mcl (562-1.130 cel/mcl) y 34% (29-41%) respectivamente. Un 80% de los pacientes presentaban CV indetectable, <50 copias/ml. Estaban recibiendo TAR un 93,5% de los niños. La cobertura vacunal basal encontrada en los niños, fue: 52% para sarampión, 67% rubéola, 47%

parotiditis, 71% varicela, 50% difteria, 70% tétanos, 27% tos ferina, 45% VHA, 50% VHB, 38% meningococo C y para poliomielitis, un 81%, 88% y 67% respectivamente para el tipo 1, 2 y 3. El número de pacientes en el 2º estudio desciende a 82 niños, con mediana de CD4 de 775 cel/mcl (574-1051) y 37% de porcentaje (31-42%). Tras la 1ª revacunación, se demostró un aumento de la tasa de seroconversión en todas las vacunas estudiadas. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta a vacunas concretas y el cociente CD4/CD8 en el momento de la vacunación.

DISCUSIÓN

Encontramos una pobre cobertura vacunal en los niños VIH de nuestra muestra, incluso en niños con TARGA y bien controlados (con CD4 \geq 500 cel/mcl y CV $<$ 50 cop/ml); al igual que describen otros autores⁽⁹⁻¹²⁾. Las tasas de protección para la mayoría de las vacunas estudiadas han sido bajas, con la excepción de varicela, tétanos y polio, que mostraban tasas de seropositividad superiores al 70%. Tras la revacunación, se aprecia un incremento de la protección global de prácticamente todos los antígenos vacunales. No hemos encontrado asociación entre la respuesta a vacunas y el estado nutricional del niño, ni con parámetros bioquímicos de nutrición. La relación encontrada entre el cociente CD4/CD8 y la respuesta vacunal frente a sarampión, rubéola, tétanos y difteria, es un factor determinante para identificar individuos no respondedores a vacunación.

La población de niños infectados por el VIH, tiene mayor riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles que la población general, por lo que el mantenimiento de la protección inmune a largo plazo adquiere un papel primordial. Coincidiendo con las últimas guías de vacunación en niños VIH,

nuestro estudio apoya la realización de controles periódicos de serología vacunal y revacunación activa en estos niños, en caso de no presentar anticuerpos protectores.

APLICACIONES FUTURAS

Se ha desarrollado una base de datos sobre respuesta vacunal en niños VIH, con aplicabilidad futura.

Realizamos una propuesta de protocolo de revacunación en niños VIH para sensibilizar a los clínicos en su práctica clínica de la necesidad de mejorar la cobertura vacunal de esta población inmunodeprimida.

Estamos iniciando un nuevo proyecto a nivel europeo, sobre la seroprotección de los niños VIH frente a la vacuna del neumococo, que pretende evaluar el efecto de la vacuna de neumococo 13 valente en niños VIH, así como valorar la duración de los anticuerpos circulantes.

CONCLUSIONES

Los niños infectados por el VIH tienen una respuesta subóptima a la vacunación frente a enfermedades inmunoprevenibles.

El cociente CD4/CD8 en el momento de la vacunación, se perfila como un parámetro útil para valorar la respuesta a la vacunación en niños infectados por el VIH.

No encontramos asociación entre la respuesta a las vacunas y el estado nutricional, antropométrico ni bioquímico del paciente.

Nuestros resultados apoyan las recomendaciones actuales de revacunar a los niños infectados por el VIH; y aunque nuestros datos son limitados por el

tamaño de la muestra, evidencian que la revacunación de estos niños previamente vacunados, produce una respuesta de memoria con generación de mayores títulos y más mantenidos de anticuerpos protectores.

Son necesarios estudios dirigidos que determinen el efecto que factores específicos puedan tener sobre la respuesta a la vacunación en los niños infectados por el VIH .

II. SUMMARY

INTRODUCTION

Since the first description in 1981⁽¹⁾, there has been a huge advance in the prevention and treatment of the human immunodeficiency virus (HIV) infection, even so the epidemic of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) remains a serious problem worldwide. We have a multitude of statistical data on the prevalence of the disease from different organizations at national, European and global level ⁽²⁻⁴⁾.

The HIV infection causes a progressive and severe immunosuppression, that affects immunity globally. In children with vertically acquired HIV infection, this deterioration of the immune system occurs before they have fully developed their own immune system. This fact together with the absence of previous contact with pathogens, and therefore their lack of memory cells, means that the child will have more often recurrent infections than adults.

Although highly active antiretroviral therapy (HAART) has been a turning point in the treatment of this disease and its survival rates, HIV-infected children are still at greater risk of vaccine-preventable diseases and their complications than healthy children. Currently HIV-infection can be considered a chronic disease, in which preservation of the vaccine-induced long-term protection plays a significant role.

HAART helps immune recovery, but it will not completely restore the immune function⁽⁵⁾. The child's immune reconstitution is mainly due to the increase in the naïve cells⁽⁶⁾, unlike what happens in adults, caused by a clonal expansion of T memory cells. This is of great importance to understand why

children on HAART do not restore the immune response induced by vaccines that they had before the treatment⁽⁵⁾. Multiple studies have observed suboptimal coverage rates in HIV-infected children when compared to uninfected population.

Immunocompromised children (including those infected with HIV), should be immunized in the best way possible to optimize vaccination. Immunization has to be done as soon as possible (before the immunosuppression progresses) and individually, because it is a very heterogeneous population and clinical characteristics vary over time.

In this regard, in recent years several guidelines have appeared to optimize vaccination recommendations. In 2011, the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP)⁽⁷⁾ published a document on vaccination in immunocompromised subjects and in 2012 the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA)⁽⁸⁾ provided guidance on how routine immunization should be modified for HIV positive children living in Europe.

HYPOTHESIS AND OBJETIVES

The HIV-infected children are at greater risk of vaccine-preventable infections and their vaccination coverage is suboptimal.

The aims of our study are the description of the immunization coverage and the evaluation of the serum protection rates of the common vaccine-preventable diseases in HIV-infected children and adolescents followed up in different hospitals in Madrid. We will as well assess risk factors for vaccine failure and analyze the response to re-immunization.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective study in which we recruited 123 HIV-1 infected-children of the Madrid cohort. Data were collected from the medical records. We logged information on anthropometric parameters, the number and percentage of CD4 and CD8 T-lymphocytes, HIV-RNA load and serology for different vaccine antigens: measles, rubella, mumps, varicella, diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV) viruses, polioviruses and meningococcal C. Other relevant clinical, biochemical and laboratory parameters were registered from the medical records.

The study was conducted by collecting data in 3 different stages: a 1st baseline study to determine immunity coverage against different vaccines, a 2nd study to check the seroprotection after revaccination, if the child had been revaccinated with a 1st booster, and a 3rd study where they received a 2nd booster.

In order to assess immunization coverage, defined as the rate of subjects who received all the required vaccine doses as recommended by the Madrid vaccination schedule, we retrospectively recorded the vaccination history collecting data from the medical records.

All patients provided written informed consent according to local regulations.

The antibody status against measles, rubella, mumps, varicella, diphtheria, tetanus, pertussis, HAV and HBV was determined using commercial ELISA kits. Assay for antibodies against polioviruses were measured by neutralization assay.

The baseline characteristics of the study population were compared using χ^2 and Fisher exact tests and the differences in numeric variables were evaluated

with the T-Student, Wilcoxon and Mann-Whitney tests. All statistical analyses were performed using the software SPSS 21.0. A p value of less than 0.05 was considered to be significant.

RESULTS

A total of 123 HIV-infected children were included in the study. 90% of them were perinatally infected patients, and 62% of them were females. At the time of the first study, the mean age was 153 months (range: 112-204). The median CD4+ T-lymphocyte absolute count and the median percentage of CD4+ were 749 cells/mcL (562-1130 cells/mcL) and 34% (29-41%) respectively. 80% of the patients had undetectable HIV-RNA (<50 copies/ml). 93.5% were on HAART. Seroprotection rates for the vaccine-preventable diseases were: 52% for measles, 67% rubella, 47% mumps, 71% chickenpox, 50% diphtheria, 70% tetanus, 27% pertussis, 45% HAV, 50% HBV, 38% meningococcus C and for poliomyelitis: 81%, 88% and 67% respectively for Types 1, 2 and 3. The number of patients in the 2nd study went down to 82 children, who had a median CD4+ count of 775 cells/mcL (574-1051) and a median percentage of 37% (31-42%). After the 1st vaccination booster, an increased seroconversion rate in all the studied vaccines was found. In the 3rd study, we only have results for 21 patients, showing a partial response after the 2nd vaccination.

DISCUSSION

We have found a poor vaccination coverage in HIV-infected children, even in children on HAART and well-controlled (with CD4 \geq 500 cells/mcL and HIV-RNA

<50 copies/ml), as other studies⁽⁹⁻¹²⁾ have reported. Immunization rates for most vaccines were low, with the exception of varicella, tetanus and polio, which showed seropositivity rates above 70%. After revaccination, an increase in the overall protection in all vaccines was appreciated. We found no association between the response to vaccines and the nutritional status of the child, or the biochemical parameters of nutrition. The association between CD4/CD8 ratio and protective antibody titers against measles, rubella, tetanus and diphtheria, is an important determinant to identify which subjects are in risk.

The population of HIV-infected children, as discussed above, has a higher risk of vaccine-preventable diseases than the general population. The important role of the vaccine-induced long-term protection is been recognized in increasingly in the last years. In agreement with the latest guidelines for HIV vaccination, our study supports the periodic monitoring of immunization serology and revaccination of these susceptible children, to provide protective antibodies.

FUTURE APPLICATIONS

We have developed a database on vaccine response in HIV-infected children, which will be used in future studies.

We have as well made a protocol for revaccination to try to increase the immunization coverage of these children.

Furthermore, we are working in a new European study, about seroprotection from pneumococcal vaccine, whose aims are to evaluate the effect of the 13-valent pneumococcal vaccine in HIV-infected children, and to assess the duration of circulating antibodies.

CONCLUSIONS

We have collected clear evidence that HIV-infected children have a suboptimal response to vaccination against preventable diseases.

The CD4/CD8 ratio might be a useful marker to predict the immune response to immunizations in HIV-infected children.

We found no association between the response to vaccines and nutritional status of the child, or biochemical parameters of nutrition. Nor between the immune status, assessed by determining serum immunoglobulins and lymphocyte populations, and protection against most vaccine antigens.

Our results support the current recommendations to vaccinate HIV-infected children against immunopreventable diseases.

From our limited data it appears that re-immunization of previously vaccinated HIV-infected children, result in an antibody recall response.

Further studies will be necessary to determine the effect of specific factors on the response to vaccination among HIV-infected children.

III.

INTRODUCCIÓN

III. INTRODUCCIÓN

Desde su primera descripción, el 5 de junio de 1981, ha habido numerosos avances en la prevención y el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a pesar de lo cual la epidemia de SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) sigue siendo un grave problema a nivel mundial. Los primeros casos aparecieron en Estados Unidos (EEUU) en jóvenes homosexuales con neumonías por *Pneumocystis carinii* y sarcomas de Kaposi, con un curso excepcionalmente agresivo⁽¹⁾. En 1983 el grupo de Montaigner y Barré-Sinoussi, publicó la asociación de una nueva enfermedad con un retrovirus, al que denominaron virus asociado a linfadenopatía (LAV). Un año más tarde, Gallo comunica el descubrimiento de otro retrovirus (HTLV-III). Posteriormente se demostró que eran en realidad el mismo, y se acordó internacionalmente la nueva denominación, VIH⁽¹³⁾.

1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

1.1. SITUACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH A NIVEL MUNDIAL

El programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) es el organismo internacional encargado de estudiar la epidemiología del VIH y el SIDA a nivel mundial, y de vigilar y proponer estrategias globales de prevención. Según el último informe del 2013 existen 35 millones de personas infectadas en el mundo, un 9,1% son menores de 15 años (91% en África subsahariana). Aunque 1,3 millones de mujeres infectadas dieron a luz en 2013 (cifra relativamente

estable desde el 2009), la tasa de transmisión global madre-hijo ha descendido de manera notable desde el 25,8% en 2009 al 16% en la actualidad.

A pesar de disponer de fármacos muy eficaces, el número de muertes relacionadas con el VIH sigue siendo inaceptable. Pero los esfuerzos en prevención comienzan a dar resultados. En 2013, el número de fallecidos se estimó en 1,5 millones de personas, lo que representa un descenso del 35% respecto al 2005; en el caso de los niños: 190.000 niños fallecidos en el 2013, un descenso del 27% respecto al 2009. Esto refleja la eficacia de la terapia antirretroviral, así como un mayor cuidado y apoyo a las personas que conviven con el VIH, particularmente en los países de renta baja y media⁽²⁾.

1.2. SITUACIÓN DE LA INFECCIÓN EN NUESTRO MEDIO: EUROPA

A finales de 2013 había 2,3 millones de personas infectadas: 56% de los casos en EEUU, un cuarto de los casos se acumula en 4 países europeos: Francia (8%), España (6%), Inglaterra e Italia (5% cada uno). Entre las nuevas infecciones: 88.000 (4%) se registran en España, incluyendo a 1.400 niños menores de 15 años⁽²⁾.

Las estimaciones sobre la epidemia en Europa se elaboran por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC). Entre 2004 y 2013 se comunicaron 29.415 nuevos casos de VIH en 28 países de la Unión Europea (5,7 casos por 100.000 habitantes)⁽¹⁴⁾.

En 1991 se crea la red PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS), que surgió como colaboración entre diferentes centros europeos. La actividad principal de la red es el soporte de ensayos clínicos pediátricos, estudios de cohortes y la elaboración de guías sobre la infección por VIH en niños.

1.3. SITUACIÓN DE LA INFECCIÓN EN NUESTRO MEDIO: ESPAÑA

En España, las estadísticas nacionales son responsabilidad del Centro Nacional de Epidemiología, el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Ciencia e Innovación y del Plan Nacional sobre SIDA. En el último informe del 30 de junio del 2014 se notificaron 3.278 nuevos infectados (7,04 casos por 100.000 habitantes), un 2% fueron <19 años⁽¹⁵⁾.

La información de estos sistemas de vigilancia se complementa con datos de algunos proyectos como CoRIS, proyecto de investigación de ámbito nacional que incluye los pacientes adultos infectados por VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR) previo. La cohorte se asocia a un biobanco (BBRIS) en el que se conservan muestras biológicas de los participantes y se incluye en la Red de Investigación en Sida (RIS), financiada por el Instituto de Salud Carlos III y siendo sus objetivos posibilitar la investigación del VIH/SIDA.

A nivel pediátrico el proyecto CoRISpe, proporciona el registro de la Cohorte Pediátrica Nacional y permite conocer las características epidemiológicas y la evolución de la infección por VIH en la infancia en nuestro país. Es una cohorte abierta, prospectiva y retrospectiva, multicéntrica, en la que se incluyen pacientes infectados por VIH, principalmente por transmisión vertical, diagnosticados con menos de 13 años.

1.4. SITUACIÓN DE LA INFECCIÓN EN NUESTRO MEDIO: MADRID

La vigilancia de la infección VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid (CM) se regula a través del Decreto 184/1996 del 19 de diciembre, por el que se crea la Red de Vigilancia Epidemiológica de la CAM (BOCM, 3/01/97); y de la Orden 372/2010 del 15 de julio por la que se modifica el sistema de notificación de

enfermedades de declaración obligatoria de infección por VIH (BOCM, 5/08/10). Entre 2007 y 2014 se han notificado 8.108 nuevos casos de infección por VIH en la CM⁽³⁾. Disponemos de datos pediátricos proporcionados por la cohorte de Madrid, integrada en CoRISpe y compuesta por 10 hospitales: Gregorio Marañón, Doce de Octubre, La Paz y Carlos III (actualmente fusionados), Móstoles, Getafe, Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares), Severo Ochoa (Leganés), Niño Jesús, Torrejón de Ardoz y Clínico San Carlos. Los nuevos diagnósticos de infecciones por VIH en edad pediátrica en España son escasos, y en los últimos años corresponden en su mayoría a hijos de madres inmigrantes⁽¹⁶⁾. Actualmente, los niños en seguimiento en consultas de pediatría son en su mayoría adolescentes.

2. BIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

2.1. ESTRUCTURA DEL VIRUS Y CICLO DE REPLICACIÓN

El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia *Retroviridae* y subfamilia *Lentivirus*. Infecta a los linfocitos CD4 con una cinética agresiva, este linfotropismo es el responsable de la inmunosupresión del huésped. El ciclo biológico del VIH se puede ver en la Figura 1⁽¹⁷⁾.

2.2. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

2.2.1. Transmisión vertical (TV)

La TV es la principal vía de contagio en el niño, tanto en países con escasos recursos como en los occidentales⁽¹⁸⁾. España se sitúa a la cabeza de Europa en cuanto al número de casos por TV. La TV se produce en tres escenarios:

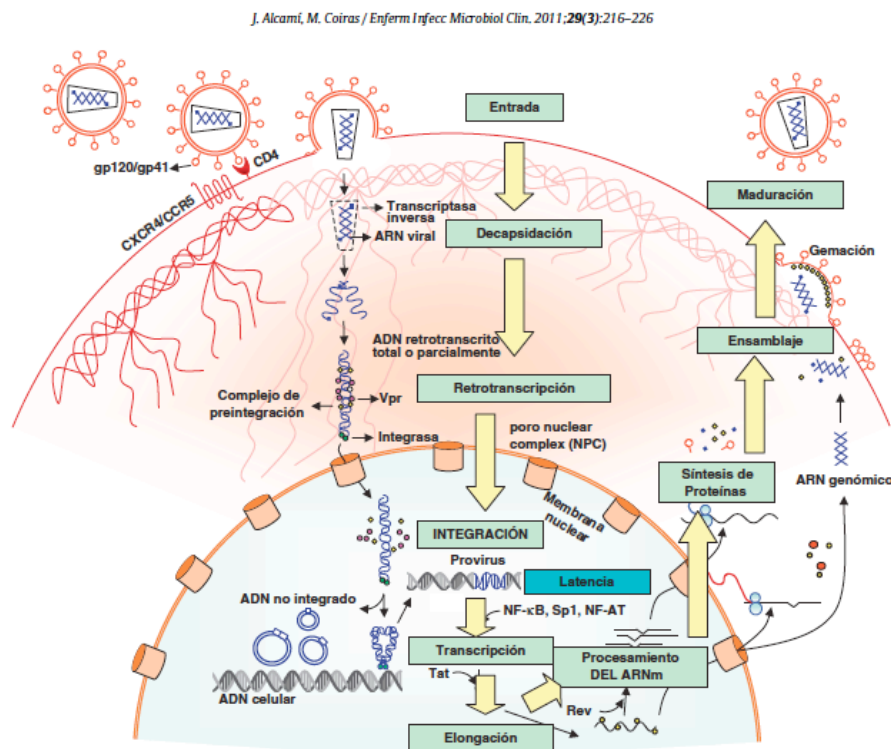
- intraútero: durante el embarazo.
- intraparto: especialmente durante el trabajo de parto.

- postparto: por la lactancia materna.

La introducción de la zidovudina (ZDV) según el protocolo ACTG 076 en 1994 fue un hito, pues hizo disminuir las tasas de TV desde el 15-25% en la historia natural de la enfermedad, a menos de un 2% en países desarrollados⁽¹⁹⁾. El principal factor de riesgo asociado a la TV, es la carga viral (CV) plasmática materna y junto al resto de factores de riesgo condicionarán el tratamiento del recién nacido^(20,21).

Según datos de ONUSIDA, el número de niños nacidos con VIH ha descendido. Alrededor de 370.000 niños eran infectados durante el periodo perinatal y de lactancia en 2009, frente a los 500.000 del año 2001. A pesar de ser una importante reducción, la TV de madre a hijo sigue siendo una causa importante de mortalidad en países de baja renta⁽²²⁾.

Figura 1. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana⁽¹⁷⁾.



2.2.2. Otras vías de transmisión en niños/adolescentes

- Transmisión sexual: Adquiere gran importancia en los adolescentes.
- Transmisión transfusional: Suponía un 3-6% de los casos de infección pediátrica, hasta la implantación de la normativa en los centros de transfusión.

3. INMUNOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

3.1. PECULIARIDADES DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL NIÑO

Es importante tener en cuenta que el niño tiene ciertas peculiaridades que lo diferencian del adulto infectado por VIH:

- Exposición intraútero a fármacos antirretrovirales⁽²³⁾.
- Adquisición de la infección durante el periodo perinatal, lo que conlleva la posibilidad de inicio del tratamiento precozmente durante la infección aguda.
- Diferencias en la actuación diagnóstica, manifestaciones clínicas y valores virológicos (debido a la adquisición de la infección en un momento de importante crecimiento e inmadurez inmunológica).
- Cambios en la farmacocinética por la edad (consideraciones especiales en cuanto a farmacocinética, dosificación y toxicidad) y problemas de adherencia al tratamiento.
- Diferentes marcadores inmunológicos en los niños.

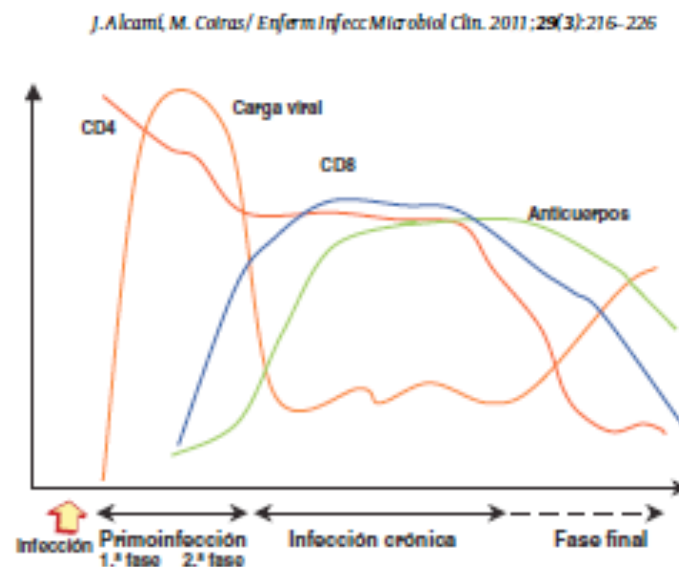
3.2. DESARROLLO DE LA RESPUESTA INMUNE FRENTE AL VIRUS EN EL NIÑO INFECTADO

3.2.1. Respuesta humoral y celular

La infección por el VIH causa una inmunodepresión progresiva y grave que afecta a todas las ramas de la inmunidad: celular (CD4, CD8 y células Natural

Killer), humoral (linfocitos B), alteraciones funcionales en los macrófagos y otras células de estirpe monocitaria y alteraciones hematopoyéticas (Figura 2). En el niño, el deterioro del sistema inmune se produce antes de que se hayan desarrollado completamente las funciones inmunológicas. Una de las últimas en adquirirse es la capacidad de producir anticuerpos frente a los antígenos polisacáridos que constituyen la cápsula de bacterias como *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), neumococo, estafilococo... Esto y el hecho de no haber tenido contacto previo con ellas, y por consiguiente, falta de células de memoria, facilita que el niño tenga más infecciones bacterianas recurrentes que el adulto⁽²⁴⁾.

Figura 2. Evolución de la carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1⁽¹⁷⁾.



3.2.2. Alteración de la inmunidad del huésped⁽¹⁷⁾

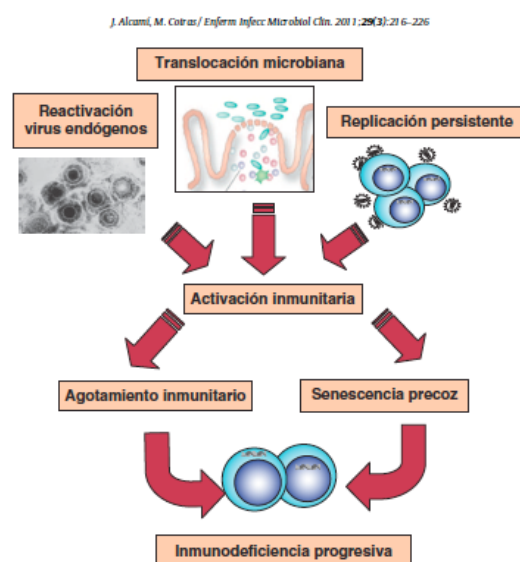
La disminución de los linfocitos CD4 representa el marcador más importante de la infección por el VIH, tanto por la destrucción de las células infectadas por el virus como por alteraciones funcionales:

- Alteración en la homeostasis de los linfocitos CD4:
 - Redistribución linfocitaria: el acúmulo de virus en los órganos linfoides origina el reclutamiento de linfocitos y linfopenia de CD4 por “secuestro” en los órganos linfoides. Tras el inicio del TAR, hay un rápido descenso del virus y un aumento en el número de CD4 de memoria en sangre.
 - Bloqueo de la regeneración linfocitaria: tras TAR y reconstitución inmune, se detiene la destrucción de nuevos linfocitos CD4.
- Destrucción de CD4 por efecto citopático directo: los linfocitos activados son los más susceptibles a la infección. Hay una destrucción irreversible (sin recuperación tras TAR) y masiva de linfocitos activados del sistema GALT (tejido linfoide asociado al intestino) y de células de memoria (ya especializadas en el reconocimiento de antígenos extraños), lo que agrava la inmunodepresión.
- Mecanismos indirectos de destrucción de CD4:
 - Destrucción por mecanismos inmunitarios: los CD4 infectados son susceptibles al reconocimiento y destrucción por linfocitos citotóxicos.
 - Apoptosis por proteínas tóxicas del virus: el virus induce apoptosis, mecanismo indirecto complementario de la destrucción por efecto citopático directo.
- Hiperactivación y agotamiento del sistema inmune: en la fase crónica se produce una activación constante del sistema inmune (“envejecimiento” precoz debido a una sobrecarga antigénica) que genera nuevas poblaciones linfoides con actividad antiviral no eficaz. Múltiples mecanismos colaboran

en esta senescencia: la persistencia de la viremia del VIH, el aumento de la translocación bacteriana debido al daño del GALT (en la primoinfección) y la replicación de virus endógenos (Figura 3).

Tras el inicio con TAR, la reconstitución inmune se produce en forma bifásica: 1ª fase rápida, los 6 primeros meses, con disminución de la CV, aumento de la actividad tímica, repoblación de las células T y recuperación de su función y una 2ª fase, tras 6-9 meses de supresión viral, aumento del número y función de los CD4 y disminución de la actividad CD8 ⁽⁸⁾.

Figura 3. Mecanismo patogénicos en la fase crónica de la infección⁽¹⁷⁾.



3.3. PATRONES DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque la historia natural de la infección por el VIH ha cambiado mucho gracias al diagnóstico y el TAR precoz, no conviene olvidar la evolución de la historia natural de la enfermedad en niños. Se describen dos formas clínicas:

- Forma precoz (15-25% de los niños infectados verticalmente): cursa con infecciones oportunistas, grave fallo de medro o encefalopatía en los primeros meses de vida con alta mortalidad (> 80% antes de los 2-3 años).

- Forma tardía de evolución lenta (80% de los niños): mejor pronóstico, síntomas clínicos a partir de los 12 meses y supervivencia media de 6-9 años.

4. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH EN NIÑOS

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) establece definiciones de infección por VIH y SIDA, en adultos y en niños. La clasificación de los niños se realiza según diversas categorías (tabla 1-3):

4.1. CATEGORÍAS CLÍNICAS (Figura 4)

- **N.** Sin signos ni síntomas debidos a la infección por el VIH o con solo una de las condiciones descritas en la categoría A.

- **A.** Niños con ≥ 2 condiciones, pero ninguna de las enumeradas en B o C.

- **B.** Síntomas moderados, que no se incluyen en A ni en C.

- **C.** Sintomatología grave/severa.

4.2. CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA (Tabla 1 y 2)

Los niños con varias manifestaciones clínicas, serán clasificados dentro de la categoría que incluya la más grave y del estadio inmunológico con el menor recuento y/o porcentaje de CD4 (Tabla 3).

- **Categoría 1.** Sin evidencia de inmunosupresión.

- **Categoría 2.** Inmunosupresión moderada.

- **Categoría 3.** Inmunosupresión grave.

Figura 4. Clasificación de las etapas de infección por el VIH. CDC, 1993⁽²⁵⁾.

Etapa	Características
A	<ul style="list-style-type: none"> • Infección asintomática • Infección aguda • Linfadenopatía generalizada persistente
B	<p>Infección crónica sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis orofaríngea o vaginal > 1 mes • Síndrome diarreico crónico > 1 mes • Síndrome febril prolongado > 1 mes • Baja de peso > 10 kg. • Leucoplaquia oral vellosa • Herpes zoster > 1 episodio o > 1 dermatoma • Listeriosis • Nocardiosis • Angiomatosis bacilar • Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis • Proceso inflamatorio pelviano • Polineuropatía periférica • Púrpura trombocitopénico idiopático • Displasia cervical
C	<p>Condiciones clínicas indicadoras de SIDA. Incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar • Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> • Criptococosis meníngea o extrapulmonar • Toxoplasmosis cerebral • Enfermedad por micobacterias atípicas • Retinitis por citomegalovirus • Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial • Encefalopatía por VIH • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Criptosporidiasis crónica > 1 mes • Isosporosis crónica > 1 mes • Úlceras mucosas o cutáneas herpéticas crónicas > 1 mes • Neumonía recurrente. • Bacteremia recurrente por <i>Salmonella</i> spp. • Sarcoma de Kaposi • Linfoma no Hodgkin y/o linfoma de sistema nervioso central • Cáncer cervicouterino invasor • Síndrome consuntivo

5. DIAGNÓSTICO DEL VIH

5.1. MÉTODOS INDIRECTOS O SEROLÓGICOS

Se utilizan pruebas de screening, con alta sensibilidad para detectar todas las muestras positivas, y pruebas confirmatorias, con alta especificidad, que confirman un test de screening positivo⁽²⁶⁻²⁸⁾. La asociación de ambos estudios presentan una alta sensibilidad (99%), y especificidad (95%)⁽²⁹⁾.

5.1.1. Pruebas de screening

Las técnicas inmunoenzimáticas (EIA) son las más empleadas por su metodología relativamente simple, alta sensibilidad, nivel de automatización y diseño para realizar un gran número de test de forma simultánea⁽²⁶⁾. Existen más de 130 pruebas comerciales, algunas caracterizadas por la obtención de resultados en menos de 30 minutos, muy útiles para situaciones que requieren un resultado inmediato^(29,30). Suele tratarse de técnicas que realizadas correctamente, ofrecen una gran seguridad en el resultado⁽³¹⁾. Un resultado positivo en la prueba de screening requiere ser confirmado con un test muy específico.

5.1.2. Pruebas de confirmación

El Western Blot (WB) es el método más recomendado y empleado⁽²⁷⁾, permite discriminar frente a qué antígenos víricos se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra. Aunque se puede interpretar según diversos criterios, el más aceptado es el de la OMS que exige la presencia de al menos dos bandas de la envoltura. La muestra negativa implica una ausencia de bandas reactivas⁽³²⁾. Un resultado indeterminado en WB obliga al control del paciente y la repetición de la determinación a los 3-6 meses. Las técnicas de IFI y RIPA, debido a su subjetividad y complejidad técnica, respectivamente, no se consideran adecuadas para el uso rutinario como método confirmatorio.

5.2. MÉTODOS DIRECTOS O VIROLÓGICOS

Basados en la detección del virus.

- **Viremia plasmática o carga viral:** Número de copias de ARN del virus que se encuentra en plasma, de gran utilidad para el

seguimiento de los niños infectados, se emplea para establecer las decisiones terapéuticas y la monitorización del TAR, así como en el diagnóstico del recién nacido.

- **Cultivo celular:** Técnica más específica para el diagnóstico de la infección, suele reservarse para estudios de variabilidad genética y epidemiología, debido a su demora (2-4 semanas), complejidad y el riesgo que supone su realización⁽³³⁾.
- **Antigenemia de p24:** Marcador precoz de infección aguda por VIH y un índice de replicación viral. Su detección puede ser de utilidad en el screening de donantes, diagnóstico de la infección aguda y del recién nacido, monitorización de la terapia⁽³⁴⁾ y como confirmación del crecimiento del virus en los cultivos celulares.
- **Técnicas moleculares:** La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método de elección, mediante detección de ADN proviral (genoma viral integrado en el genoma de la célula a la que el virus infecta). Se emplea para el diagnóstico del VIH en los niños recién nacidos de madres seropositivas y en los pacientes con patrones serológicos atípicos.

5.3. DIAGNÓSTICO PERINATAL. CONSIDERACIONES ESPECIALES

La realización de serología frente al VIH en la mujer embarazada es obligada. Detectar la infección prenatalmente es primordial para poder disminuir la TV e iniciar el TAR precozmente. Sin las medidas preventivas adecuadas, entre el 12-40% de los recién nacidos de madres con infección por el VIH adquirirían la infección. Durante el embarazo los anticuerpos IgG de la madre atraviesan la

placenta y pasan al feto, pudiendo persistir 12-18 meses después del nacimiento. Por ello, la serología no nos sirve para efectuar el diagnóstico de la infección en el recién nacido, pues no distingue entre los anticuerpos maternos y los generados por la infección en el niño. Debemos recurrir a métodos directos mediante técnicas de diagnóstico virológico (de elección la PCR, ARN-VIH)^(21,35). Aunque puede variar según las guías, se suele recomendar una 1ª determinación a las 24-48 horas de vida, y repetir a las 2-3 semanas y 4-6 meses para asegurar el diagnóstico de infección, especialmente en madres que recibieron TAR durante la gestación. Para confirmar la infección es necesaria la determinación de ADN o ARN del virus en 2 muestras diferentes. Para descartarla se precisa de 2 test virológicos negativos, uno después del mes y otra después de los 4 meses de vida⁽³⁶⁾. En los niños mayores de 18 meses el diagnóstico se realiza con una determinación de ADN o ARN negativa y una serología negativa o 2 serologías negativas separadas al menos 1 mes entre ellas.

6. SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Los niños deben de ser evaluados en intervalos regulares para poder identificar la progresión de la infección, así como para asegurar un desarrollo normal, modificar la dosificación del TAR según el crecimiento del niño y reforzar su adherencia. En todas las visitas es importante comprobar la adherencia al TAR y sus posibles efectos secundarios. El recuento-porcentaje de CD4 y la CV son los mejores marcadores inmuno-virológicos predictivos de progresión de la infección y de respuesta al TAR.

6.1. PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

El más empleado es el recuento total y el porcentaje de linfocitos CD4, que en los niños debe tener en cuenta la variable de la edad para su interpretación (Tabla 1 y 2), aunque su utilidad es mayor a partir de los 6 años⁽³⁷⁾. El porcentaje de linfocitos CD4 es el mejor marcador de progresión de la infección. Los linfocitos CD8 también son un marcador de progresión, en un estudio longitudinal de más de 100 niños con infección por VIH de TV el descenso de la cifra de CD8 se asociaba a un mayor riesgo de progresión a muerte⁽³⁸⁾. La infección por el VIH produce una pérdida progresiva del número de linfocitos CD4, lo que conlleva a una inversión del cociente CD4/CD8 hasta etapas avanzadas de la infección con pérdida de ambos tipos de linfocitos.

6.2. PARÁMETROS VIROLÓGICOS : CARGA VIRAL

En los lactantes el patrón de CV difiere de los adultos, los niveles al nacimiento suelen ser bajos y posteriormente aumentan hasta los 2 meses de edad para iniciar su declive tras el tratamiento, esto seguramente refleja la peor eficacia de su sistema inmune inmaduro para limitar la replicación viral. La determinación de la CV plasmática es un parámetro esencial para evaluar la respuesta al TAR, cuyo objetivo es disminuir la CV de forma rápida por debajo de los límites de detección (<20-50 copias/ml, según los laboratorios). Se debe realizar su seguimiento cada 3-4 meses.

7. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

7.1. INICIO DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS

El inicio del tratamiento va a depender de las guías empleadas, si bien, actualmente las guías (tanto de niños como de adultos), debido al beneficio mostrado por el TAR, se han ido adaptando y ampliando sus indicaciones. Según las recomendaciones americanas⁽³⁹⁾ que se actualizan anualmente, en niños con infección por VIH, se iniciará TAR si presentan:

- Síntomas clínicos asociados con la infección VIH (categorías A, B o C).
- Hallazgos de depresión inmunológica (categoría 2 o 3).
- Edad <12 meses, independientemente del estado inmunológico, clínico o virológico.
- En niños asintomáticos, >12 meses y con buen estado inmunológico, hay dos opciones: Iniciar tratamiento (independientemente de su edad o sintomatología), o retrasar el tratamiento en situaciones de riesgo bajo de progresión.

Las guías de la OMS, pensadas para países de escasa renta, recomiendan el inicio del TAR en todos los menores de 5 años^(40,41). Las últimas recomendaciones de inicio de tratamiento de las guías europeas PENTA^(8,42-44), se pueden ver en la Tabla 4. La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), propone inicio de tratamiento basándose en criterios de edad, clínicos, inmunológicos o virológicos (Tabla 5) con al menos 3 fármacos de 2 familias diferentes (2 ITIAN y 1 IP o 1 ITINN)⁽⁷⁾.

7.2. TENDENCIA ACTUAL DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS

El tratamiento de la infección por el VIH se puede dividir en dos grandes apartados: el tratamiento de soporte y el específico de la infección (TAR).

7.2.1. Tratamiento de soporte

Con los nuevos tratamientos antirretrovirales, se ha conseguido aumentar de forma muy considerable la supervivencia de los niños infectados. Se ha convertido en una enfermedad crónica y tratable, que requiere un abordaje multidisciplinar.

- **Nutrición** (Ver apartado 9).
- **Prevención de infecciones:** El niño con infección por VIH tiene un riesgo incrementado de infecciones respecto a otros niños⁽⁴²⁾, siendo las infecciones bacterianas invasoras las más frecuentes. De ahí que su prevención mediante la vacunación, sea un pilar fundamental en su tratamiento. Ya que su respuesta inmune suele estar disminuida⁽⁴⁵⁾⁽¹⁰⁾, es importante no retrasar la vacunación⁽⁴⁶⁾. El TARGA, ha demostrado ser el mejor método para prevenir las infecciones, ya que favorece la recuperación inmunológica⁽⁴⁷⁾⁽⁶⁾. Frente a las infecciones, son de interés tres tipos de actuaciones:
 - Inmunoglobulina endovenosa: sólo se recomienda en niños con hipogammaglobulinemia (niveles de inmunoglobulina G: IgG < 400 mg/dl).
 - Inmunoterapia activa (ver apartado 8).
 - Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: infección oportunista más frecuente en los niños infectados por el VIH, siendo el fármaco de elección para su profilaxis el trimetoprim-sulfametoxazol.
- **Apoyo psicosocial:** El apoyo de un personal bien formado es fundamental y de gran ayuda para los niños infectados y sus familias,

sobre todo en determinados momentos de la enfermedad, como puede ser el momento de la revelación al niño.

7.2.2. Tratamiento antirretroviral

Supone un reto tanto para el niño y sus familiares, como para los médicos que le atienden. Las combinaciones de 3 o 4 fármacos diferentes que bloquean las principales vías del ciclo viral, se conocen como tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)⁽⁴⁸⁾. Muchos de los fármacos no disponen presentaciones pediátricas y sólo están disponibles en cápsulas o comprimidos. Otros, debido a su sabor desagradable o a los grandes volúmenes a administrar, hacen que el tratamiento no sea sencillo; la intolerancia gastrointestinal y el rechazo por parte del paciente constituyen la principal causa de fracaso terapéutico en la edad pediátrica.

7.3. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

Se recomienda el empleo de 3 o más fármacos, generalmente la combinación de dos ITIAN y un no análogo (ITINN) o un IP, Tabla 6⁽⁷⁾.

8. VACUNACIÓN EN LA INFANCIA

Desde que en 1798 Edward Jenner iniciara la vacunación contra la viruela ha habido avances extraordinarios en el campo de la vacunología. La importancia de la vacunación radica en el hecho de la drástica reducción en la morbimortalidad de numerosas enfermedades prevenibles por vacunas.

8.1. GENERALIDADES DE LA VACUNACIÓN

La vacunación consiste en la administración de un antígeno modificado o elaborado de tal forma que produzca en la persona que lo recibe una respuesta inmunológica protectora, pero sin los peligros de la infección natural. La efectividad final de la vacuna se basa en la respuesta del sistema inmune (humoral, celular o ambas) a cualquier elemento extraño (antígeno), y en la capacidad para “recordar” (memoria inmunológica) el encuentro con el antígeno durante años o incluso de por vida. Los valores de dichos anticuerpos tienden a declinar con el tiempo hasta cantidades indetectables si no se realiza una nueva estimulación antigénica⁽⁴⁹⁾.

8.1.1. Respuesta inmunológica a las vacunas

- **Inmunidad innata:** El reconocimiento antigénico se lleva a cabo por las células presentadoras de antígeno: células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, que tienen receptores capaces de atrapar al antígeno y emigrar hasta los ganglios linfáticos donde se realiza la presentación antigénica a los linfocitos T-CD4, que se activan y emiten unas señales para generar la respuesta inmune adecuada. Es una respuesta rápida, inespecífica, no antígeno-dependiente y sin memoria.
- **Respuesta adaptativa:** Mediada por los linfocitos T y B, es específica, antígeno-dependiente y posee memoria inmune, lo que es fundamental en la eficacia de las vacunas.
- **Memoria inmunológica:** Esencial en vacunología, hace posible proteger a un individuo durante toda la vida. Cuando los linfocitos

CD4 y CD8 reconocen a un antígeno, se activan y sufren una expansión clonal, generando una población de células efectoras que tras terminar su función deben ser destruidas por apoptosis, pero un pequeño porcentaje de estas células sobrevive y origina una población estable de células de memoria T y B. Cuando hay una reexposición antigénica, las células de memoria sufren una expansión clonal mucho más rápida e intensa que tras el primer contacto antigénico, dando una respuesta inmune muy eficaz.

8.1.2. Tipos de vacunas

- **Vacunas vivas atenuadas:** Producen una respuesta inmunológica compleja simulando la infección natural. Generalmente, la inmunidad inducida es de larga duración.
- **Vacunas inactivadas:** Inducen respuesta a aquellos componentes presentes en la vacuna. Generalmente, son necesarias dosis múltiples, para inducir niveles de anticuerpos satisfactorios que persistan por periodos largos.

8.2. VACUNAS FRENTE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES⁽⁵⁰⁾

La vacunación infantil es la intervención en salud pública más costo-efectiva, lo que ha llevado a un descenso importante en la morbimortalidad infantil.

8.2.1. Difteria

El microorganismo responsable de la infección es el *Corynebacterium diphtheriae*. Tras una incubación corta, la enfermedad evoluciona con síntomas

inespecíficos, fiebre y faringitis exudativa, en los casos graves se forman las llamadas pseudomembranas (blanco-grisáceas y fuertemente adheridas), que pueden producir la obstrucción de las vías respiratorias. Su tratamiento precoz es importante, ya que el uso temprano de la antitoxina diftérica se asocia a mejor pronóstico. Los pacientes deben recibir antibióticos (penicilina o eritromicina) para eliminar la bacteria⁽⁵¹⁾.

Vacunación frente a la Difteria

Aunque el toxoide se desarrolló en 1921, no fue ampliamente utilizado hasta comienzo de los años 30 y en España hasta 1944. En nuestro país no se registraban casos de difteria desde 1987, hasta que en este año 2015 ha habido un fallecimiento en un niño no vacunado.

- **Presentaciones** (Tabla 7): No existe una vacuna monocomponente, se encuentra combinada con tétanos y/o tos ferina, *Haemophilus influenzae* tipo b, polio inyectable (VPI) o hepatitis B.
 - Infantil (D): <7 años, contiene >30 UI (unidades internacionales) o entre 10-25 Lf (unidades de floculación).
 - Adultos (d): >7 años, contiene >4 UI o de 2 Lf.
- **Protección:** Entre el 95-100% de los niños vacunados con 4 dosis de DTP alcanzan concentraciones séricas de anticuerpos superiores a 0,01 UI/ml. La inmunidad adquirida persiste elevada durante al menos 5 años y disminuye de forma progresiva hasta los 10 años.

8.2.2. Tétanos

El causante es el *Clostridium tetani*, que reside en el suelo y flora digestiva de varios animales (entre ellos el hombre). Para que la infección prospere debe

haber una solución de continuidad de la piel con tejido desvitalizado y la inoculación de material contaminado con esporas. Se producen contracciones tónicas musculares y espasmos intermitentes dolorosos (por ausencia de inhibición nerviosa), aparecen trismus, sonrisa sardónica, abdomen en tabla, espasmos glóticos...La afectación de los ganglios simpáticos suele comenzar tras la fase de espasmos, con hiperactividad autonómica⁽⁵¹⁾. Para la erradicación del bacilo es importante la limpieza y desbridamiento de las heridas junto con antibióticos (de elección: metronidazol).

Vacuna frente al Tétanos

Es una vacuna inactivada, preparada con toxoide tetánico o anatoxina (sometida a procedimientos físico-químicos para convertirse en atóxica pero conservando su capacidad antigénica). En el 2003 la OMS estableció que la potencia estándar para el toxoide tetánico monovalente no debe de ser inferior a 40 UI por dosis de 0,5ml y al menos 40-60 UI en los preparados combinados.

- **Presentaciones** (Tabla 7):
 - Monovalente (T), no disponible en España.
 - Bivalente: con toxoide diftérico infantil (DT), no disponible o con toxoide diftérico tipo adulto (dT) a partir de los 7 años.
 - Trivalente: con toxoide diftérico y tos ferina, que en nuestro medio es acelular (DTPa de tipo infantil o dTpa de tipo adulto).
 - Pentavalentes: DTPa, Hib, HB o VPI
 - Hexavalentes: DTPa, Hib, HB y VPI.
- **Protección:** Precisa de varias dosis, tras la 1ª dosis las tasas de anticuerpos no son suficientes para alcanzar la protección, tras la 2ª dosis el 90% desarrollan tasas protectoras, con la 3ª dosis al menos un 98% alcanzan

niveles. La efectividad ha demostrado ser muy elevada, cercana al 100%. La duración exacta de la inmunidad es desconocida, pero parece que persiste al menos 20-25 años.

8.2.3. Tos ferina

Enfermedad aguda de las vías respiratorias causada por *Bordetella pertussis*. Los seres humanos son los únicos huéspedes conocidos, siendo los adolescentes y los adultos un reservorio importante y fuente de infección para los lactantes. Muy contagiosa, suele iniciarse con una fase catarral y evoluciona a la fase paroxística con tos en aumento (tras inspiración profunda, tos en accesos que impide una respiración eficaz y finaliza con un estridor o “gallo” inspiratorio). En la fase de convalecencia los síntomas van cediendo, aunque la tos puede persistir meses (51,52). El tratamiento fundamental es el de soporte, y los antibióticos de elección los macrólidos.

Vacuna frente a la Tos ferina

En España solo se emplea la vacuna acelular (presenta eficacia similar a la de células enteras y con menor reactogenicidad e incidencia de cuadros de hipotonía-hiporrespuesta), siempre en combinación con la antidiftérica y la antitetánica. Las reacciones adversas más comunes son: cefalea, cansancio, fiebre y locales (dolor, enrojecimiento o induración en la zona de la inyección).

- **Presentaciones** (Ver Tabla 7).
- **Protección:** Se ha demostrado que la primera dosis de vacuna puede prevenir la enfermedad con una eficacia del 70% lo que sustenta la práctica de administrar las primeras dosis lo más precozmente posible.

8.2.4. Virus de la Hepatitis A (VHA)

En 1973 se aisló el VHA por primera vez en las heces de pacientes infectados, pero hasta 1979 no se consiguió su cultivo. El virus, un *Picornavirus*, está compuesto por una cápside sin cubierta y una cadena de ARN. Sólo se ha identificado un único serotipo humano, aunque hay 4 genotipos diferentes⁽⁵³⁾. La infección del VHA es muy frecuente en los primeros años de la vida en países en desarrollo, donde las tasas de prevalencia son cercanas al 100%, al contrario pasa en EEUU y Europa Occidental donde han ido disminuyendo en las últimas décadas debido a las mejoras en las condiciones sanitarias. El principal reservorio del virus es el hombre y la transmisión feco-oral la más frecuente. Suele cursar asintomática hasta en el 85% de los niños pequeños y en un 20% de los >5 años, al contrario de lo que ocurre en los adolescentes con un 75-90% de sintomáticos. La enfermedad se puede manifestar con la aparición de síntomas constitucionales inespecíficos y/o gastrointestinales que suelen desaparecer con el inicio de la fase icterica⁽⁵³⁾. El tratamiento es sintomático, la profilaxis pasiva con inmunoglobulina puede evitar la enfermedad o hacerla subclínica.

Vacuna frente al VHA

Las vacunas actualmente autorizadas son preparados de VHA inactivados y la edad mínima autorizada para su administración de 12 meses. Hay dos tipos de vacunas inactivadas frente al VHA que están habitualmente disponibles: una que posee aluminio y otra libre de él, aunque ambas son igualmente eficaces se han descrito menos reacciones adversas locales en el caso de la vacuna que no contiene aluminio⁽⁵⁴⁾.

- **Presentaciones** (Ver Tabla 8).

- **Protección:** tras la primera dosis de vacuna se adquieren altas tasas de seroprotección, superiores al 95% tras 1ª dosis y próximo al 100% tras el refuerzo⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. La estimación de la persistencia de anticuerpos derivados de distintos modelos indica que los niveles protectores de anticuerpos pueden estar presentes por lo menos 25 años en adultos y al menos 14-20 años en niños ⁽⁵⁸⁾.

8.2.5. Virus de la Hepatitis B (VHB)

El virus de la hepatitis B es un *Hepadnavirus* con una estructura compleja. La hepatitis B crónica es un problema de salud muy importante, en zonas hiperendémicas la mayoría de los casos de hepatitis crónica se inician en la infancia o la adolescencia. Antes de la implementación de la vacunación universal del VHB, la transmisión perinatal era la causante del 50% de los casos de hepatitis B crónica (el riesgo varía ampliamente desde >90% en recién nacidos de madre con positividad HBeAg, 25-30% en niños de <5 años y <5% en los adultos⁽⁵⁹⁾). Puede transmitirse por diferentes vías: TV, por contacto con una persona infectada, transfusiones sanguíneas o empleo de material intravenoso contaminado y por transmisión sexual. La inmunoprofilaxis pasiva (inmunoglobulina hiperinmune anti-VHB) está indicada en los contactos sexuales esporádicos, punción subcutánea accidental y en recién nacidos hijos de madre portadora, junto con una dosis de vacuna.

Vacuna frente al VHB

La vacuna viene recomendándose desde los años 80 en individuos infectados por el VIH⁽⁶⁰⁾. La primera vacuna contra el VHB fue autorizada para su uso en EEUU en el año 1982, pero se suspendió por su riesgo potencial de

transmisión de infecciones debido al empleo de plasma humano. Fue reemplazada en 1986 por las vacunas recombinantes.

- **Presentaciones** (Ver Tabla 8): algunas presentaciones contienen partículas de HBsAg purificado, obtenido por ingeniería genética, mediante la inserción en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la región del gen del virus que codifica HBsAg⁽⁶¹⁾. Existen en formas combinadas, con la vacuna frente a VHA o en forma hexavalente con DTP, polio y *Haemophilus influenzae*.
- **Protección:** Tras 3 dosis, la vacuna induce respuesta en 95-98% de los sujetos. Los valores de anticuerpos inducidos por la vacuna van descendiendo con el tiempo y se estima que sólo en un tercio de los vacunados presentan valores detectables a los 10 años tras la vacunación⁽⁴⁹⁾.

8.2.6. Poliomiелitis

Virus ARN sin cubierta que pertenece al género *Enterovirus*, familia *Picornaviridae*. Se distinguen 3 serotipos (1, 2 y 3) con características antigénicas diferentes y sin inmunidad cruzada entre ellos. La transmisión del virus es feco-oral y el hombre es su único reservorio conocido. La incubación oscila entre 7-14 días, durante la cual el virus se disemina por los ganglios linfáticos del aparato gastrointestinal. Hasta un 90-95% de los casos la infección se desarrolla de forma asintomática, solo un 0.1% de los casos desarrollará una poliomiелitis parálitica con fiebre, mialgias y disminución o ausencia de reflejos, la parálisis (flácida, con hipotonía y arreflexia), es progresiva y puede afectar a musculatura de los músculos inervados por los pares craneales produciendo disfagia, disartria y

disnea, siendo la insuficiencia respiratoria la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. El tratamiento fundamental es de soporte.

Vacuna frente a la Poliomielitis

En 1955 Jonas Salk consiguió la 1ª vacuna constituida por virus muertos o inactivados que se aplicaba en inyección, unos años después (1961-1963) Albert Bruce Sabin obtuvo una vacuna de virus vivos atenuados que se administra por vía oral. Aunque los serotipos I y II son genéticamente estables, el serotipo III no lo es tanto y en algunas ocasiones revierte al estado salvaje, dando lugar en casos excepcionales a formas paralíticas en vacunados o en contactos susceptibles, constituyendo la poliomielitis asociada a la vacuna.

- **Presentaciones** (Tabla 9): Desde el 2004, en España solo se emplea la vacuna inactivada inyectable (VPI). Contiene 40 U de antígeno D de la cepa Mahoney (Salk tipo I), 8 U de la MEF1 (Salk tipo II) y 32 U de la cepa Saukett (Salk tipo III).
- **Protección:** se ha comprobado que tras 3 dosis (una de ellas después de los 12 meses de edad) la inmunogenicidad es de casi el 100%. Estudios a largo plazo con VPI, demuestran la persistencia de la protección, incluso durante 25 años, probablemente de por vida. La menor respuesta inmune en niños infectados por el VIH depende principalmente del estado inmunológico, pero los datos son escasos⁽⁶²⁾. Sin tener en cuenta las dosis recibidas frente a polio, la respuesta inmune disminuye con el tiempo. La realización de serologías periódicas puede ser de utilidad para valorar la necesidad de un booster.

8.2.7. Sarampión

Virus ARN de cadena simple con cubierta lipídica del género *Morbillivirus*, familia *Paramixoviridae*. Cursa con un periodo prodrómico con fiebre elevada, síntomas catarrales (coriza, excoiaciones en narinas y epistaxis), congestión conjuntival (lagrimeo, fotofobia y secreción mucopurulenta) y bronquial (tos seca y roncus). Puede asociar, lengua seca con inflamación de los folículos y bordes rojizos (lengua morbiliosa de Shick), adenopatías e importante anorexia. En 1869, Koplik describió una característica patognomónica: el signo de Koplik (en el 90% de los pacientes), se manifiesta 2-3 días antes del exantema con aparición de manchas de color rojo con un punto blanquecino central, en la mucosa geniana. El inicio del exantema suele ser a nivel de zona posterior de pabellones auriculares, se va extendiendo y confluye, dejando zonas de piel intacta (desaparece en orden inverso a su aparición). Tras remitir el exantema (periodo descamativo), se inicia la descamación con escamas furfuráceas, dando a la piel un aspecto harinoso. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y serológico^(63,64) y el tratamiento sintomático.

Vacunación frente a sarampión

Ver al final del apartado 8.3.9, vacuna triple vírica.

8.2.8. Rubéola

Aislado en 1962, es un virus ARN de la familia *Togaviridae*, del género *Rubivirus*. El ser humano es el único reservorio. El contagio se produce a través de las secreciones nasofaríngeas de personas infectadas, y por vía trasplacentaria al feto en la congénita. El periodo exantemático se caracteriza por la tríada clásica de

fiebre, exantema (maculopapuloso, dura 3-5 días) y adenopatías de predominio en región cervical posterior. Sin tratamiento específico.

Vacunación frente a rubéola

La vacunación frente a la rubéola, ha hecho que la enfermedad sea excepcional en la actualidad en países con amplia cobertura vacunal como es España. Ver apartado 8.3.9, vacuna triple vírica.

8.2.9. Parotiditis

Virus ARN del género *Rubulavirus*, familia *Paramyxoviridae*.

Hasta un 20% cursa de forma asintomática, 50% con síntomas respiratorios inespecíficos y otro 30% con un cuadro clínico típico consistente en fiebre y tumefacción parotídea que suele hacerse bilateral hasta en un 90%. Tratamiento sintomático con analgésicos y antiinflamatorios.

Vacuna Triple vírica y tetravalente

Es una vacuna bien tolerada, con reacciones adversas leves generalmente.

- **Presentaciones** (Ver Tabla 10): la triple vírica, es una vacuna combinada de virus atenuados de sarampión, rubéola y parotiditis (SRP), fue introducida en nuestro país a finales de 1981. La vacuna se puede administrar en niños con VIH siempre que el niño no presente inmunosupresión grave⁽⁶⁵⁾. La vacuna tetravírica (aprobada en España pero no comercializada), además incluye la varicela.
- **Protección:** tras primovacunación induce una seroconversión frente al sarampión en alrededor del 95% de vacunados, debido a la importancia de la gravedad clínica de la enfermedad se refuerza con una 2ª dosis que protege a un 90% de los sujetos restantes que quedan susceptibles, con lo

que sólo un 0,5% de los vacunados quedan no inmunes. En cuanto a la rubéola, tras la 1ª dosis seroconvierten un 98% y frente a la parotiditis entre un 80-100%. La efectividad global es mayor al 90% para los 3 componentes.

8.2.10. Varicela-Zoster

Enfermedad de distribución universal y muy frecuente en pediatría. Producida por un virus ADN de la familia *Herpesvirus*, del género *Varicellavirus*. Se inicia con una fase prodrómica que puede ser asintomática o con síntomas catarrales leves y fiebre, tras la cual aparece el periodo exantemático con vesículas, que pueden estar en diferentes fases de evolución. El tratamiento suele ser sintomático.

Vacuna frente a la Varicela

La vacunación de virus vivos atenuados frente a varicela parece ser segura en niños que no están con inmunodepresión severa, y se incluye en muchos de los calendarios de vacunación de países europeos. Puede presentar reacciones adversas locales, junto con fiebre y en un 3-5 % de los vacunados una erupción vesiculosa.

- **Presentaciones** (Ver Tabla 10).
- **Protección:** La protección que confiere la respuesta humoral (máxima titulación de anticuerpos IgG a las 4-8 semanas, permanecen altos 6-8 meses con descenso progresivo) es escasa. La respuesta celular parece ser más efectiva, la infección primaria por el virus produce una proliferación de linfocitos CD4 y CD8 específicos frente a glucoproteínas de la superficie del virus, es por eso que pacientes con inmunodeficiencia celular son más

propensos a la infección. La seroconversión tras una dosis de vacuna en niños entre 12 meses y 12 años de edad es del 98%. En adultos y adolescentes, una pauta de dos dosis, da una seroconversión del 99% a las 4-6 semanas postvacunación. En estudios poblacionales se ha determinado una efectividad de la varicela entre el 70-90% para la prevención de cualquier forma de la enfermedad y del 95% para las formas graves.

8.2.11. Meningococo C

El meningococo C, *Neisseria meningitidis* C, es una de las causas principales de infección bacteriana grave en los niños. Dispone de una envoltura celular rodeada de una cápsula polisacárida, hay al menos 13 serogrupos (6 son frecuentemente responsables de enfermedad sistémica: A, B, C, W135, X e Y). Las personas con defectos del complemento, inmunodeficiencias humorales, asplenia o infección por el VIH presentan mayor riesgo de adquirir la infección. El espectro clínico es muy amplio, desde portador asintomático hasta el fallecimiento en horas por un shock séptico. A pesar de la mejora en los métodos diagnósticos y terapéuticos, la letalidad de la enfermedad meningocócica sigue siendo elevada (10%). Debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico precoz (de elección los betalactámicos), junto con tratamiento agresivo del shock, ya que la primera causa de muerte suele ser el colapso circulatorio.

Vacunación frente al meningococo C

Las reacciones adversas son relativamente frecuentes pero leves.

- **Presentaciones** (Ver Tabla 11): Las vacunas conjugadas son las más empleadas actualmente, conjugan polisacáridos de los serogrupos A, C, Y y W135 con proteínas como el toxoide tetánico o diftérico para conseguir

mayor inmunogenicidad y duración de protección. Recientemente se ha desarrollado la vacuna frente a meningococo B, cuyo diseño se basa en la vacunología inversa de 4 componentes.

- **Protección:** es muy eficaz, con niveles de anticuerpos protectores en el casi 99% tras la segunda dosis y 100% tras la tercera.

8.3. CALENDARIOS VACUNALES RECOMENDADOS

El calendario de vacunaciones es la secuencia cronológica de vacunas que se administran de forma sistemática en un país y cuyo fin es obtener una inmunización adecuada en la población frente a las enfermedades para las que se dispone de una vacuna eficaz.

8.3.1. Situación en España

En 1964 el Ministerio de Sanidad propuso el primer calendario de vacunación oficial. En la figura 5 se puede ver el último calendario recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, órgano de expresión y de consenso de las distintas Comunidades, aprobado por la Comisión de Salud Pública.

Los calendarios de vacunaciones tienen que ser dinámicos y adaptarse a los cambios epidemiológicos que vayan surgiendo, así como incorporar nuevas vacunas o novedades relacionadas con las vacunas ya existentes. No hay diferencias epidemiológicas en las enfermedades inmunoprevenibles entre las diferentes comunidades autónomas, con la excepción de la hepatitis A en Ceuta y Melilla⁽⁶⁶⁾.

Figura 5. Calendario de vacunaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2015.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD															
CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL															
Calendario recomendado año 2015															
VACUNACIÓN	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3			VPI4								
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4			dTpa					Td
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-Rubéola-Parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B ^(a)	HB1 ^(a)	HB2 ^(a)		HB3 ^(a)											
Enfermedad meningocócica C ^(a)			MenC1 ^(a)		MenC2								MenC3		
Varicela ^(a)													VZV ^(a)		
Virus del Papiloma Humano ^(a)													VPH ^(a)		
Enfermedad neumocócica ^(a)		VCN1 ^(a)	VCN2 ^(a)		VCN3 ^(a)										

^(a) En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.
^(b) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).
^(c) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
^(d) Vacunar solo a las niñas. La administración a los 12 años podrá hacerse efectiva hasta 2016.
^(e) Podrá hacerse efectiva hasta diciembre de 2016.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP), actualiza de forma anual el calendario de vacunaciones (Figura 6) teniendo en cuenta la evidencia disponible sobre seguridad, efectividad y eficiencia de las vacunas infantiles, así como la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles en nuestro país.


8.3.2. Situación en la CM

A partir del día 1 de enero de 2015, el calendario de vacunación infantil de la Comunidad de Madrid se ajusta para adaptarse al calendario vacunal común establecido para todas las Comunidades Autónomas y aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en su reunión del 14 de enero de 2015 (Figura 7).

Figura 6. Calendario de vacunaciones de la AEP, 2015.

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2015									
Comité Asesor de Vacunas									
VACUNA	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	6	11-12
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina ²		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa o Tdpa	Tdpa
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ³		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis ⁴		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C ⁵			MenC		MenC				MenC
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano ⁸									VPH 2 dosis
Meningococo B ⁹		MenB	MenB	MenB	MenB				
Rotavirus ¹⁰		RV	RV	RV					
Varicela ¹¹					Var		Var		
Gripe ¹²					Gripe (anual)				
Hepatitis A ¹³					HA 2 dosis				
<div><div></div> Sistemática</div> <div><div></div> Recomendada</div> <div><div></div> Grupos de riesgo</div>									

Figura 7. Cartel del calendario de vacunación infantil de la CM, 2015.



Recién Nacido	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	4 años	6 años	12 años	14 años
Hepatitis B*	Difteria Tétanos Tos ferina H. Influenzae b Polio inactivada Hepatitis B Meningococo C Neumococo 13V	Difteria Tétanos Tos ferina H. Influenzae b Polio inactivada Meningococo C Neumococo 13V	Difteria Tétanos Tos ferina H. Influenzae b Polio inactivada Hepatitis B	Sarampión Rubéola Parotiditis Meningococo C Neumococo 13V	Difteria Tétanos Tos ferina H. Influenzae b Polio inactivada	Sarampión Rubéola Parotiditis	Difteria Tétanos Tos ferina (a)	Varicela** Meningococo C VPH***	Difteria Tétanos Tos ferina (a) VPH****

(*) baja carga.
 * En hijos de madre portadora de AgHBs se administrará la vacuna HB más gammaglobulina dentro de las 12 horas que siguen al nacimiento. Se continuará la vacunación con vacuna combinada hexavalente a los 2-6 meses y la determinación de anticuerpos y AgHBs de 2 a 3 meses después de la vacunación. Si caso de screening no realizado se administrará la vacuna HB dentro de las 12 horas que siguen al nacimiento, se determinará AgHBs de la madre lo antes posible y si fuera positivo se administrará gammaglobulina al recién nacido (no después de 1 semana de vida). Se continuará con la pauta de vacunación del calendario infantil. Actualmente no es necesaria la vacunación en población inmunocompetente, si se han recibido 3 dosis de la vacuna de la hepatitis B, ni realizar determinación de anticuerpos pentavalentes.
 ** Personas que refieren no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunados con antieroidad. Pauta de dos dosis separadas como mínimo 1 mes (B-1).
 *** Sólo niñas. Pauta con 2 dosis (B-6 meses).
 **** Sólo niñas. Pauta con 2 o 3 dosis según vacuna utilizada.

8.4. VACUNACIÓN EN SITUACIONES DE INMUNOSUPRESIÓN

Gracias a numerosos avances científicos, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las inmunodeficiencias, estamos asistiendo a un aumento de la supervivencia de los niños con inmunosupresión, tanto primaria (generalmente por defectos hereditarios) como adquirida (secundarias a tratamientos o por enfermedades, como el VIH). Los niños inmunocomprometidos, salvo puntualizaciones, deben ser inmunizados de la mejor forma posible para optimizar el efecto protector de las vacunas: de forma precoz (antes de que la inmunosupresión progrese) y de forma individualizada, debido a que es una población muy heterogénea y tanto por sus características clínicas como los tratamientos recibidos varían a lo largo del tiempo.

Es esencial disponer de guías para asegurar la efectividad vacunal en los pacientes VIH y es el mejor modo de evaluar la protección. En este sentido, la SEIP publicó en el 2011 un documento de consenso sobre vacunación en inmunodeprimidos de gran utilidad⁽⁷⁾.

8.5. VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN NIÑOS VIH

En niños infectados por el VIH, el riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas inmunoprevenibles, es mayor que en niños sanos, incluso a pesar de TAR. Se recomienda la revacunación tras, al menos 6 meses del inicio de TARGA^(5,7) efectivo, cuando además de la normalización de las cifras de CD4, la correcta función se prevé conseguida.

En diversos estudios realizados en África, el riesgo de mortalidad en niños nacidos de madres VIH positivas está incrementado respecto a los nacidos de madres no infectadas, independientemente del estado de infección del niño⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Una de las razones para este aumento en la mortalidad podría ser que estos niños reciben menos vacunaciones de rutina en la infancia⁽⁷⁰⁾, en muchas ocasiones las madres VIH están demasiado débiles o no disponen de recursos para llevar a sus hijos a los centros de vacunación ⁽⁷¹⁾.

La seguridad y efectividad de las vacunas en niños infectados por el VIH varía según la edad de vacunación y su estado inmune ⁽⁷²⁾. En general, las vacunas son bien toleradas y confieren protección aunque pueden ocasionar elevaciones temporales de la CV, no existe evidencia de que produzcan deterioro inmunológico ni progresión de la enfermedad.

Las recomendaciones de vacunación en niños VIH son similares a las de los niños no infectados salvo pequeñas diferencias⁽⁷³⁾. Las recomendaciones europeas⁽⁸⁾ se pueden ver en la Tabla 12. Diferencias en la vacunación de niños VIH, recomendaciones de la SEIP⁽⁷⁾:

- **Vacuna VHA:** recomendada en todos los niños infectados, especialmente en coinfectados con VHB/VHC, por riesgo de hepatitis fulminante durante la primoinfección por el VHA.

- **Vacuna VHB:** se recomiendan dosis dobles para niños infectados por VIH mayores de dos años.

- **Vacuna SRP:** indicada en niños VIH que presenten >15 % de CD4.

- **Vacuna varicela:** indicada en niños VIH mayores de 12 meses en estadios clínicos del CDC: N, A o B, con CD4 \geq 15% y no inmunes frente a varicela.

- **Vacuna meningococo C:** Altamente recomendada

9. IMPORTANCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN VIH

La Real Academia Española, define malnutrición como la condición causada por una dieta inadecuada o insuficiente, o por un defecto en el metabolismo de los alimentos.

9.1. NUTRICIÓN EN EL PACIENTE VIH

La malnutrición es un factor condicionante de la morbimortalidad de los niños infectados por VIH, aumenta la comorbilidad de infecciones y colabora en el deterioro inmune del paciente. Tras valorar el grado de nutrición del niño, debe iniciarse una dieta apropiada, educación alimentaria y en caso necesario, recibir suplementos calóricos, proteicos o vitamínicos.

9.2. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾

9.1.1. Herramientas que nos ayudan a valorar el estado nutricional

- **Anamnesis**
- **Exploración física:** aspecto, color y actitud del menor.
- **Valoración de la composición corporal:** existen diversos métodos con diferentes grados de complejidad.
 - Método antropométrico⁽⁷⁸⁾: los valores absolutos no son de gran utilidad si no se comparan con estándares de la población de referencia en término de percentiles o Z-score.
 - **Peso:** medida más empleada y útil en la práctica clínica.
 - **Talla:** la evolución lineal de la talla refleja la historia nutricional y genética del niño.

- Índices de relación peso-talla: son indicadores muy sencillos y aportan información sobre desnutrición o sobrepeso.
- Método bioquímico: La medición de diferentes sustancias en sangre o en orina nos pueden aportar información sobre el estado nutricional.
 - Proteínas séricas.
 - Lípidos: las determinaciones de colesterol total y sus fracciones, así como los triglicéridos, son de interés en los estados malabsortivos y en la obesidad.

A pesar de que en los últimos años se está dando cada vez más importancia a la relación entre el estado nutricional e inmunológico con la respuesta inmune a vacunas, no hay datos suficientes sobre marcadores específicos de la respuesta inmune y su relación con déficit nutricionales.

IV.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

OBJETIVOS

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En los últimos años, hemos visto un cambio radical del pronóstico de la enfermedad por el VIH gracias al tratamiento profiláctico de las diferentes enfermedades oportunistas y a la eficacia de los fármacos antirretrovirales. Sin embargo, hay poca evidencia de una práctica tan fundamental y establecida en los niños, como es la protección frente a enfermedades inmunoprevenibles en estos menores. Por ello, es un punto de enorme relevancia a estudiar, incidiendo en factores predisponentes de respuesta subóptima a la vacunación a pesar de estar inmunorreconstituidos.

El conocimiento de la patología de los niños infectados por el VIH, durante un periodo de formación en el Servicio de Pediatría del Hospital Carlos III de Madrid, y la evidencia de que muchos de estos pacientes no tenían niveles protectores frente a enfermedades inmunoprevenibles a pesar de haber recibido la vacunación, nos planteó la necesidad de realizar este estudio con el fin de conocer el estado de protección frente a diferentes antígenos vacunales de los niños infectados por VIH en la cohorte pediátrica de la Comunidad Autónoma de Madrid determinar factores clave asociados a la falta de protección y diseñar una posible guía de actuación futura. Este es el motivo de plantearnos esta tesis.

2. HIPÓTESIS

- La tasas de seroprotección frente a enfermedades inmunoprevenibles en niños infectados por el VIH son inferiores a las de los niños no infectados.
- Las tasas de protección varían según los pacientes hayan sido vacunados antes o después de la reconstitución inmune.
- La inmunoprotección frente a vacunas podría variar en función del estado nutricional, capacidad de respuesta inmunológica, infecciones concomitantes u otros factores.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Estudiar y describir en los niños infectados por el VIH de la cohorte de Madrid, la tasa de protección serológica frente a enfermedades inmunoprevenibles (difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis, hepatitis A, hepatitis B y meningococo C).

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes de esta cohorte.
- Analizar la situación clínica, nutricional e inmunológica de los niños infectados por VIH incluidos en la cohorte de seguimiento.
- Estudiar la posible asociación de estos parámetros con la seroprotección encontrada frente a enfermedades inmunoprevenibles.

- Desarrollar una base de datos en la CM sobre respuesta vacunal en niños infectados por el VIH, que permita en el futuro realizar nuevos estudios comparativos, tanto a nivel nacional (con los datos de CoRISpe) como europeo, con estudios sobre vacunación en la red PENTA (PENTA-vac).
- Proponer un protocolo de revacunación en los sujetos no respondedores para incrementar la cobertura vacunal en la práctica clínica.

V.

MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se estableció una estrategia de búsqueda basada en responder a las 2 preguntas básicas planteadas en las hipótesis del estudio y elaboradas según el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o resultado)⁽⁷⁹⁾:

- ¿Los niños infectados por el VIH están igualmente protegidos tras la vacunación que los niños sanos?
- ¿Influye en la respuesta vacunal de los niños infectados por VIH su estado nutricional e inmunoviológico?

Definimos descriptores (Descriptores en Ciencias de la Salud⁽⁸⁰⁾) tanto en términos MeSH: *"HIV infections", "child", "immunization programs", "chickenpox", "mumps", "rubella", "hepatitis A virus", "hepatitis B virus", "diphtheria", "tetanus", "whooping cough", "immunosuppression"* como en texto libre: *"immune tolerance", "vaccination coverage"*. Realizamos combinaciones de los términos con el fin de mejorar y equilibrar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda. Las búsquedas se ciñeron a los tipos de estudios más adecuados según las características de las preguntas y a los idiomas castellano, francés e inglés.

Se inició la búsqueda en fuentes de información secundarias: Colaboración Cochrane⁽⁸¹⁾, Biblioteca Cochrane Español⁽⁸²⁾, revistas con resúmenes estructurados (AAP GrandRounds⁽⁸³⁾, Current Best Evidence de la revista Journal of Pediatrics⁽⁸⁴⁾), guías de practica clínica: de la American Academy of Pediatrics (AAP)⁽⁸⁵⁾, guías NICE (The Nacional Institute for Health and Care of Excellence)⁽⁸⁶⁾, Proyecto Guíasalud⁽⁸⁷⁾, guías de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica de

la AEP⁽⁸⁸⁾ y la guía europea PENTA⁽⁸⁾) y bases de datos de MBE (Tripdatabase⁽⁸⁹⁾, SUMSearch⁽⁹⁰⁾). Se completó la búsqueda en fuentes primarias (Medline en su versión electrónica PubMed, Embase).

Los resultados de las búsquedas fueron cribados inicialmente por título y resumen. Aquellos estudios que fueron considerados útiles para dar respuesta a las preguntas planteadas, fueron evaluados y clasificados de acuerdo a la adaptación de los niveles de evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, propuesta por NICE para los estudios de pruebas diagnósticas.

2. LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO

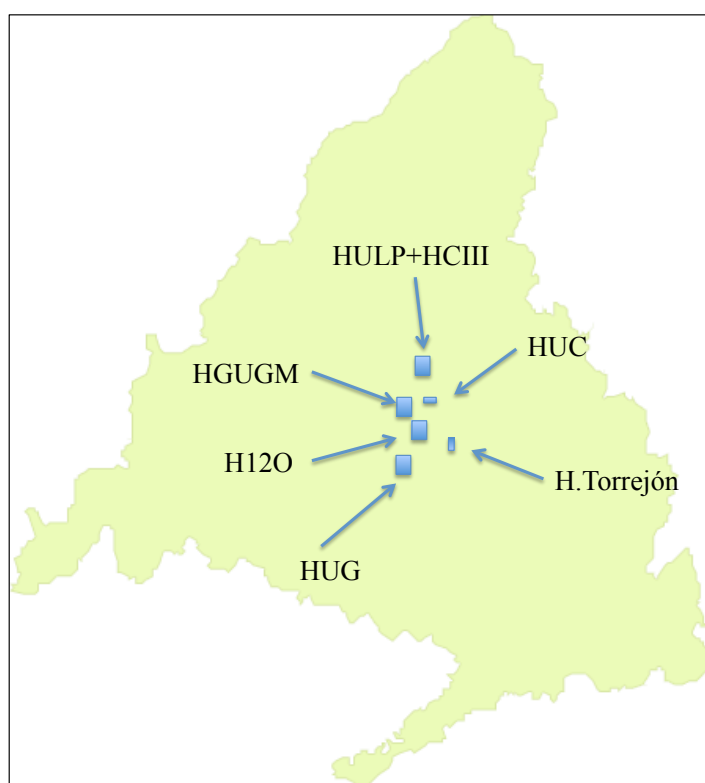
Se trata de un estudio sobre seroprotección frente a vacunas estándar, en niños infectados por el VIH evaluados en las consultas de Infectología Pediátrica de diferentes hospitales de la CM. En su mayoría son hospitales terciarios de referencia.

Los centros incluidos en el estudio, son centros de referencia que atienden a niños infectados por el VIH de la Cohorte de Madrid. En el momento del diseño del estudio se incluyeron 7 centros (Figura 8): Hospital Carlos III (HCIII), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Hospital Universitario La Paz (HULP), Hospital Universitario de Getafe (HUG), Hospital Universitario 12 de Octubre (H12O), Hospital Universitario Clínico San Carlos (HUC) y Hospital de Torrejón), en el último año el Servicio de Pediatría del HCIII se fusionó con el del HULP.

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón, cuenta con un Biobanco certificado que alberga muestras (sangre, plasma, ADN, células, tejidos...) de los pacientes, previa firma de consentimiento informado de los padres y el

menor, con el objetivo de fomentar/apoyar la investigación en diversas enfermedades. Las muestras de nuestros pacientes fueron recogidas en las Unidades de Pediatría de los diferentes hospitales y posteriormente remitidas al Biobanco.

Figura 8. Mapa de situación de los hospitales participantes.



3. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1. ENCUESTA A LOS CENTROS

Antes del inicio del estudio se decidió realizar una encuesta a los responsables de las Unidades de VIH, en 5 de los 7 centros hospitalarios de tercer nivel que atienden a más del 85% de los niños VIH de la Cohorte de Madrid (Hospital Carlos III, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario 12 de

Octubre, Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario de Getafe), para valorar su pauta de actuación frente a la vacunación de niños VIH (ver Anexo 1).

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de carácter multicéntrico, cuyo objetivo principal fue analizar las tasas de protección vacunal frente a las diferentes enfermedades inmunoprevenibles en los niños infectados por el VIH de la CM. La inclusión de pacientes comenzó en enero del 2012 y se recogieron datos hasta enero del 2015.

Los responsables de los diferentes hospitales participantes cumplían un protocolo de vacunación (Anexo 2) consensuado entre el investigador principal y los tutores de la tesis, siguiendo las indicaciones del último consenso de la SEIP⁽⁷⁾ y del Comité Asesor de vacunas de la AEP, para la vacunación en inmunodeprimidos. El seguimiento de los niños infectados por el VIH se realiza de forma periódica, cada 3-4 meses. El estudio analítico se realizó coincidiendo con sus visitas programadas.

Se recogieron datos en 3 momentos del estudio:

- Serología para analizar la situación basal de los pacientes frente a las vacunas previamente administradas.
- Serología tras la vacunación en caso de no estar protegidos basalmente.
- Tercera serología tras las dosis booster (el cronograma se puede ver en el Anexo 3).

Al finalizar el estudio se recogieron los datos de las historias clínicas y se realizó el análisis estadístico para incluirlo en la tesis con los resultados obtenidos.

3.3. AUTORIZACIÓN DE LA AEMPS

Al tratarse de un estudio sobre vacunaciones, y a pesar de que la inmunización de estos niños es una práctica clínica habitual, se pidió la autorización del estudio a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Se les remitió un informe del proyecto de investigación y el estudio fue autorizado con el código RPV-VIH-2013-01 (Anexo 4).

Estaba establecido que en caso de presentarse alguna reacción adversa a la vacunación, se emplearan las vías habituales de comunicación de efectos secundarios, que la AEMPS pone a disposición de los profesionales sanitarios mediante la web: www.notificaRAM.es, informando mediante notificación electrónica las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Puede accederse desde la página de la Asociación Española de Pediatría (www.aeped.es) y desde la página del Comité de Medicamentos pediátricos de la AEP (www.vacunasaep.org).

3.4. AUTORIZACIÓN DEL CEIC

Toda la documentación del estudio se envió a un comité ético de investigación clínica (CEIC) acreditado, para que llevase a cabo la revisión ética y emitiera un dictamen favorable para el desarrollo del estudio. Por tanto, el protocolo del estudio, la información para los pacientes, los documentos de consentimiento y asentimiento informado (Anexos 5 y 6) y toda la documentación relacionada, se remitieron para su evaluación y aprobación al CEIC de referencia

(HCIII y posteriormente HULP), con el fin de recibir una valoración ética positiva del estudio. Tras tener el dictamen favorable, se remitió una copia de la decisión del CEIC al responsable de cada hospital participante (Anexo 7).

Aunque las analíticas realizadas se hacen de rutina en los niños infectados por el VIH como parte de su seguimiento habitual, se solicitó un consentimiento informado específico con una sección para los padres/tutores, destinada a solicitar su aceptación firmada, para participar en el estudio vacunal y otorgando su autorización para utilizar los datos clínicos y de salud de su historia como documentos originales e incluirlos en una base de datos. Si el paciente aceptaba participar, se recogía en su historia clínica.

Este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de la declaración de Helsinki, en la edición vigente durante el estudio, para la investigación con seres humanos.

3.5. CoRISpe

El estudio sobre el estado vacunal en pacientes pediátricos infectados por el VIH en la cohorte de Madrid, fue aprobado por el Comité Científico de CoRISpe y quedó registrado en CoRISpe; asignándosele el código RIS-EPICLIN-19/2012.

4. POBLACIÓN Y SUJETOS DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio niños y adolescentes infectados por el VIH estudiados en las consultas externas de Infectología Pediátrica de 7 hospitales de la CM (Figura 8), incluidos en la cohorte de Madrid integrada en CoRISpe, que a fecha Enero-2012 incluía a 157 niños. Al cerrar el estudio en Enero-2015 el grupo quedó finalmente reducido a 123 niños, tras excluir a 34 niños.

4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Se invitó a los pacientes a participar mientras acudían a una de sus visitas de seguimiento habitual en la unidad de Infectología y/o VIH de los hospitales participantes. De los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se recogió y se incluyó en la historia clínica, el consentimiento/asentimiento informado por escrito (fechado y firmado).

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes infectados por el VIH y atendidos en las consultas pediátricas de los hospitales participantes.
- Otorgar su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estar en el momento del estudio con alguna infección o enfermedad grave.
- Haber recibido tratamiento con inmunoglobulinas, inmunosupresores o transfusión sanguínea en las 6 semanas previas al análisis.
- Pacientes que no otorguen su consentimiento.

4.4. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES Y CONFIDENCIALIDAD

Los pacientes incluidos en este estudio se identificaron con un código asignado por CoRISpe, este código aparece en la hoja de recogida de datos. Los datos recogidos se trataron siempre con la máxima confidencialidad. Para garantizar su confidencialidad, sólo el investigador principal, el médico responsable del paciente o los miembros de su equipo, tuvieron acceso a la

información y llevaron un registro interno confidencial de los pacientes. Todos los datos recogidos para la realización del estudio se obtuvieron de la historia clínica y de las exploraciones complementarias indicadas en el protocolo de estudio establecido; aceptado por los padres previa firma del consentimiento informado.

Los datos se custodiaron garantizando su confidencialidad, cumpliendo con la legislación nacional vigente, Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos (LOPD) de carácter personal. El responsable de cada centro, informaba sobre el estudio de forma precisa a los padres o tutores legales de los pacientes (y/o a los propios pacientes en caso de ser menor maduro), solicitando autorización expresa para que sus datos puedan ser incorporados a la base de datos de la Cohorte Nacional, CoRISpe, así como formar parte del estudio europeo sobre estado vacunal en niños VIH, PENTA-vac. El manejo posterior del niño se llevó a cabo según el protocolo de cada centro, por lo que la inclusión en el estudio no conlleva ninguna intervención adicional en los pacientes seleccionados.

Los resultados del estudio podrán ser publicados en revistas científicas y expuestos en congresos y reuniones científicos. La utilización de los datos se hará cumpliéndose lo establecido en las Leyes vigentes en España de protección de datos (LOPD) que garantiza el poder de control sobre los datos personales (acceso, rectificación, cancelación y oposición).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS Y DETERMINACIONES

La recogida de los datos, según el protocolo establecido, se realiza a partir de las historias clínicas de la consulta pediátrica de VIH en el cuaderno de recogida de datos (Anexo 8).

Descripción de los datos recogidos:

- Información demográfica y anamnesis

- Edad, sexo, grupo étnico y nacionalidad.
- Edad gestacional (EG), peso al nacimiento (PN), vacunación recibida documentada, otras enfermedades coexistentes importantes.

- Infección por el VIH

- Vía de transmisión, tratamiento antiretroviral durante el embarazo e intraparto, tratamiento postnatal del recién nacido, alimentación con lactancia materna, fecha y edad al diagnóstico, valores absolutos y porcentaje de linfocitos CD4, valores de carga viral-ARN-VIH (CV) y clasificación CDC al diagnóstico.
- Tratamiento antirretroviral: edad de inicio, antiretrovirales empleados y duración, suspensión del tratamiento > 3 meses.
- Nadir (valor más bajo recogido) de CD4: Fecha y cifra de nadir de CD4 total y porcentaje.

- Exploración física

- Fecha de consulta, malnutrición clínica.
- Peso y talla: la medición se realiza antes de los 2 años de edad en decúbito supino (longitud) y a partir de los 2 años en bipedestación (talla).
- Percentiles e índices de relación peso-talla
 - Percentiles de peso y talla⁽⁹¹⁾.
 - Índices (mediante cálculo en la página web de antropometría: www.webpediátrica.com⁽⁹²⁾): Índice nutricional de Shulka e Índice de Masa Corporal (IMC).

- Analítica

- Las analíticas que se incluyen son las habituales en el seguimiento de niños infectados por el VIH, los valores de normalidad se pueden ver en la Tabla 13.
 - El hemograma se realizó con contador celular ABX Pentra 120.
 - Las determinaciones bioquímicas se efectuaron con analizador multicanal Synchron LX-20 (Beckmaw-Izasa).
 - Las poblaciones linfocitarias, número absoluto y porcentaje de linfocitos (CD3, CD3CD4 y CD3CD8) se ha realizado mediante el citómetro de flujo FACSort™ de Becton&Dickinson, empleando como software MULTISSET 1.1.2.
 - Los niveles en plasma de ARN-VIH han sido medidos mediante análisis ultrasensible, con el analizador Cobas (Roche), siendo el límite inferior de detección de 20 copias/ml.

- Estudio vacunal

- Las determinaciones analíticas de este epígrafe son efectuadas en el Laboratorio de cada uno de los hospitales implicados.
 - El estudio de anticuerpos y antígenos de hepatitis virales, así como del VIH, se ha realizado mediante técnica de electroquimioluminiscencia (ECLIA), en el analizador automático Cobas. Los títulos de concentración de anticuerpos se expresan en mUI/ml.
 - En el estudio de serología para sarampión, rubéola, parotiditis y varicela se ha empleado los reactivos de Biomérieux (Vidas Paperas IgG, Vidas Sarampión IgG, Vidas Varicela-Zóster IgG) y el de Vircell

para rubéola (Rubella ELISA IgG e IgM capture), en el analizador miniVIDAS® mediante la unidad de trabajo automática para ELISA, DS2 de laboratorios Alere Healthcare, S.L.U. El laboratorio indica solo la positividad de los anticuerpos, no su valor.

- El resto de estudios se han realizado en el Laboratorio del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.
 - El estudio de anticuerpos frente a Difteria (*Corynebacterium diptheriae* IgG), Tétanos (*Clostridium tetani* IgG) y Tos ferina (*Bordetella pertusis* IgG) se ha realizado mediante técnica de ELISA empleando reactivos de origen comercial (Virion Serion, Alemania).
 - Anticuerpos totales frente a los virus de la Poliomielitis. Se distinguen 3 prototipos: Brunhilde tipo 1, Lansing tipo 2 y León tipo 3, que presentan cierta relación serológica, pero que son diferenciables entre sí mediante pruebas de neutralización cruzada.

En el estudio se determinó el nivel de anticuerpos bactericidas, o actividad bactericida, mediante el Ensayo Bactericida del suero.

5.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

5.2.1. Variable dependiente

Seroprotección: Protección serológica frente a enfermedades inmunoprevenibles en niños infectados por el VIH. Se consideran títulos protectores:

- | | |
|----------------|-------|
| - Polio tipo 1 | > 1/2 |
| - Polio tipo 2 | > 1/2 |

- Polio tipo 3	> 1/2
- Anticuerpos frente a Toxoide tetánico	> 0,1 UI/ml, indeterminado 0,1-0,2
- Anticuerpos frente a Toxoide diftérico	> 0,1 UI/ml, indeterminado 0,1-0,2
- Anticuerpos frente a Bordetella pertusis	> 0,9 UI/ml, indeterminado 0,9-1,1
- Anticuerpos IgG frente a Rubéola	positivos
- Anticuerpos IgG frente a Sarampión	positivos
- Anticuerpos totales frente a Parotiditis	positivos
- Anticuerpos IgG frente a Varicela	positivos
- Anticuerpos anti-HBs frente VHB	≥ 10 UI/L
- Anticuerpos frente VHA IgM y totales	≥ 20 mUI/ml
- Títulos de actividad bactericida frente meningococo (TAB)	>1:8

5.2.2. Variables independientes

Vacunación completa para su edad

Dado que los pacientes se han ido incluyendo en el estudio con diferentes edades, se han establecido las coberturas de vacunación dividiéndolos por diferentes grupos de edad, según las dosis prescritas en el calendario vacunal de la CM para cada edad. El número de dosis vacunales recomendadas por edades para considerar que la vacunación es correcta se muestra en la tabla 14.

Situación clínica y nutricional del niño

- Parámetros bioquímicos: proteínas totales, colesterol total y triglicéridos.

- Percentil de peso y talla: según las tablas de Orbegozo⁽⁹¹⁾, en uso para niños españoles.
- Índices (mediante cálculo en la página web de antropometría de webpediátrica⁽⁹²⁾):
 - Índice de Masa Corporal: relaciona el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros.
 - Obesidad (> p95)
 - Sobrepeso (> p85)
 - Normalidad (p25-85)
 - Delgadez (p10-25)
 - Riesgo de malnutrición (p3-10)
 - Malnutrición (< p3)
 - Índice nutricional de Shulka: relaciona el peso y la talla de cada individuo con el p50 de ambos parámetros para su edad.
 - Sin desnutrición
 - Índice normal (90-110%)
 - Sobrepeso u obesidad (>110%)
 - Malnutrición leve (85-90%)
 - Malnutrición moderada (85-75%)
 - Malnutrición severa (índice < 75%)

Estado inmunológico

Mediante las siguientes determinación:

- Inmunidad humoral: inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM).
- Inmunidad celular: CD4, CD8 (valor absoluto y porcentaje).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico, se elaboró una base de datos en el programa de Excel. El estudio estadístico se realizó en la Unidad de Estadística Clínica de la Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el programa estadístico SPSS (Chicago, IL), versión 21.0.

Las variables cualitativas se han descrito mediante la distribución de frecuencias o porcentajes de cada una de las categorías y las variables cuantitativas se expresaron en forma de media y desviación estándar o mediana y rango. Para el análisis de variables cualitativas y las cuantitativas categorizadas se ha utilizado el test de Chi cuadrado (χ^2). Cuando no se cumplían los criterios de aplicabilidad se ha realizado el test exacto de Fisher. Para el análisis de las variables cuantitativas se ha recurrido a los test de T de Student para variables paramétricas y a los test de Wilcoxon y Mann-Whitney, para datos pareados o no pareados, respectivamente, cuando los datos no se ajustaban a la distribución normal. En cuanto a los valores de la p, se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$ y los intervalos de confianza se fijaron en el 95%.

VI.

RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1. ENCUESTA A LOS CENTROS.

Antes del inicio del estudio se realizó una encuesta (Anexo 1) a los responsables de las Unidades pediátricas de VIH, en 5 de los 7 hospitales participantes (que atienden más del 85% de los niños de la Cohorte), para conocer su rutina habitual frente a la vacunación en estos pacientes.

Prácticamente todos los niños VIH, se vacunan en su Centro de Atención Primaria, solo en uno de los hospitales se administran las dosis adicionales o booster en la Unidad de VIH. A pesar de que un 15% de los niños atendidos han nacido fuera de España, en la mayoría de los casos sus calendarios vacunales, están adecuados a los de la población autóctona. En general, los pediatras de las Unidades de VIH, tienen un buen acceso a los registros de vacunación de los pacientes y lo habitual es realizar serología de control y vacunar en base a la seroprotección demostrada.

En cuanto al estudio serológico, un 80% de los centros realizan serología tras la vacunación, con un intervalo habitual entre 3-6 meses postvacunación; y aunque hay diversas opiniones en cuanto a la práctica idónea para comprobar la seroconversión vacunal, la mayoría de los centros sugieren realizar el estudio a los 6 meses de la vacunación completa y posteriormente comprobar la protección, cada 1-2 años. Todos los centros realizan serología frente a varicela, SRP, HA y HB, un 80% además frente a tétanos, difteria y polio. Sólo un 60% determinan también situación frente a tos ferina. Todos los pediatras estiman de gran utilidad para la

práctica clínica, poder disponer de un protocolo o guía basada en la evidencia, para pautar control serológico postvacunal, y de niveles estándares de protección real frente a vacunas para niños VIH.

2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Pacientes

En el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2012 y Enero 2015 fueron estudiados en las Unidades de VIH de 7 hospitales de Madrid, 157 niños. El grupo de estudio quedó finalmente reducido a 123 pacientes, tras excluir a 34 niños.

- En 13 niños la causa de la exclusión fue su paso a adultos antes de poder recoger datos de vacunación.
- En 9 se ha perdido el seguimiento de los pacientes.
- En otros 12 casos no se dispone de resultados analíticos, bien porque denegaron el consentimiento o porque finalmente no se realizaron el estudio.

País de origen

Del total de los 123 niños incluidos, 98 (79,7%) eran de origen español, 11 (8,9%) procedían de Guinea Ecuatorial y los 14 restantes (11,4%) de otras nacionalidades, como se muestra en la figura (Figura 8). El 15,4% de los niños procedían de África, y un 4% de América del Sur. La distribución por países y el número exacto de niños procedentes de cada uno de ellos se pueden ver en la tabla (Tabla 15).

Antecedentes perinatales

Se conocía la infección materna por VIH antes del parto en 12 madres (9,8%) que recibieron tratamiento antirretroviral (TAR) durante la gestación, y en 2 casos más se diagnosticó la infección durante el parto. Un total de 14 madres (11,4%) recibieron tratamiento, con ZDV durante el trabajo de parto. En 29 niños (23,6%) se administró TAR tras el nacimiento, frente a 78 (63,4%) que no se trataron. Recibieron lactancia materna 61 niños (49,6%), de ellos 30 (50%) eran de nacionalidad extranjera y 31 niños españoles (en el 90% el diagnóstico de VIH fue posterior al periodo neonatal).

Conocemos la edad gestacional en 95 niños, siendo la media de 38 semanas, con un rango entre 28-41 semanas, un 15,8% (15 niños) fueron prematuros con <37 semanas de edad gestacional. El peso natal medio de los 87 casos en que tenemos datos, fue de 2.859,14 gramos (rango: 1.049-4.800 gramos), de ellos 24 niños (27,6%) pesaron <2500g.

Edad al diagnóstico

Se conocía la edad de diagnóstico del VIH en 114 niños, siendo la edad media de los niños en ese momento de 27,08 meses (DE 41,86) (rango: 0-192 meses) (Figura 9).

De los 114 niños, 29% fueron diagnosticados al nacimiento, un 60% eran antes del año de vida, 26,4% tenían entre 1-5 años en el momento del diagnóstico, 11,4% tenían entre 5-12 años y 2,6% eran mayores de 12 años.

Figura 8. Distribución de los niños por nacionalidad

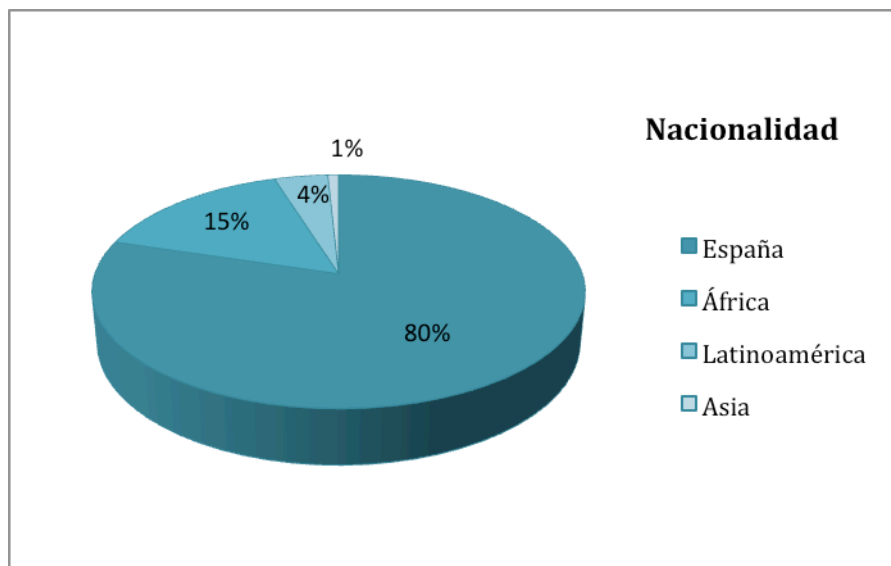
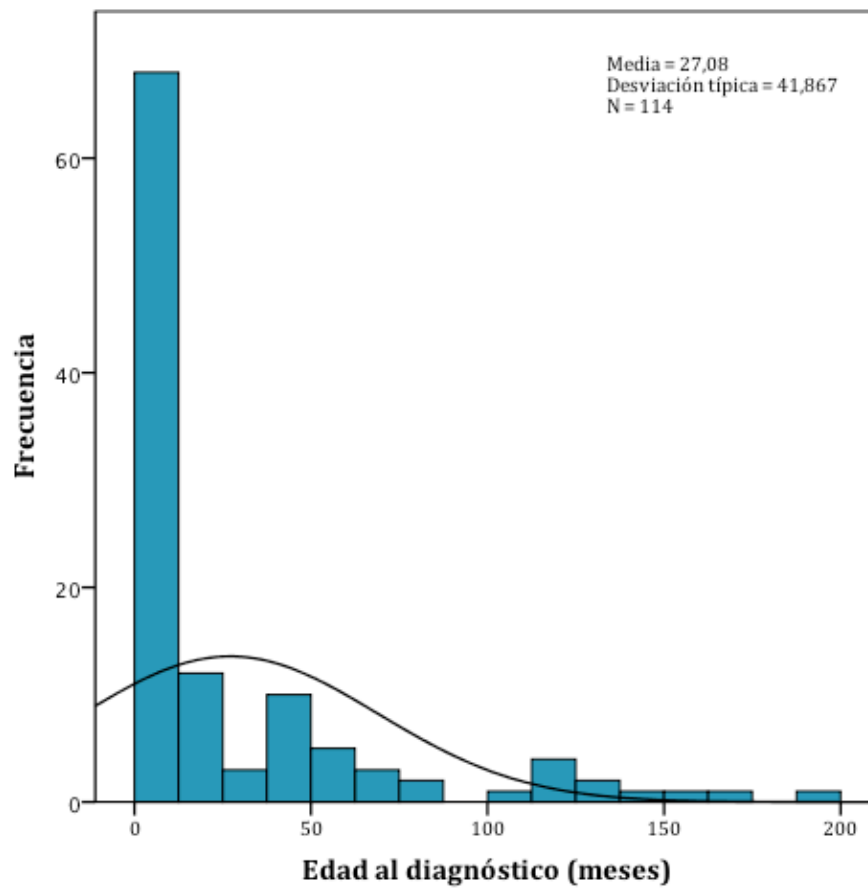


Figura 9. Distribución por edad en el momento del diagnóstico de la infección



Distribución por sexo

De los 123 niños, 76 (61,8%) fueron mujeres y 47 (38,2%) varones.

Vía de transmisión del VIH

La vía principal de transmisión fue la vertical (madre-hijo) en más del 90%, hubo 3 vía transfusional, uno por vía sexual, y en 5 niños no se supo el modo de transmisión de la infección (padres seronegativos o con serología desconocida y sin factores de riesgo). Los datos exactos se pueden ver en la Figura 10.

Situación inmuno-virológica al diagnóstico

Sólo 89 niños tienen registrada la CV al diagnóstico, con una mediana de CV de 123.000 copias/ml (IQR 24.112-593.603,5).

La mediana de CD4 absolutos al diagnóstico fue de 998 células/mm³ (IQR 355-1.964). En 91 pacientes estaba registrado el porcentaje de CD4 al diagnóstico, con una mediana de 24% (IQR 15-36); mediana de CD4 nadir del 15% (IQR 9-23, con un valor mínimo de 1 linfocito CD4/mm³) y mediana de nadir absoluto de CD4 de 360 cel/mm³ (IQR 156-565).

En el momento del diagnóstico, conocemos la clasificación del CDC de 122 niños (se desconoce en 1 paciente inmigrante sin informes previos), de los cuales: 10 (8,2%) presentaban clase N; 61 (50%) clase A; 18 (14,7%) clase B y 33 (27,1%) clase C. En cuanto a la clasificación inmunológica: 50 tenían un estadio 1; 32 niños estadio 2 y 40 niños estadio 3. Ver Figura 11.

Figura 10. Vía de transmisión de la infección por el VIH

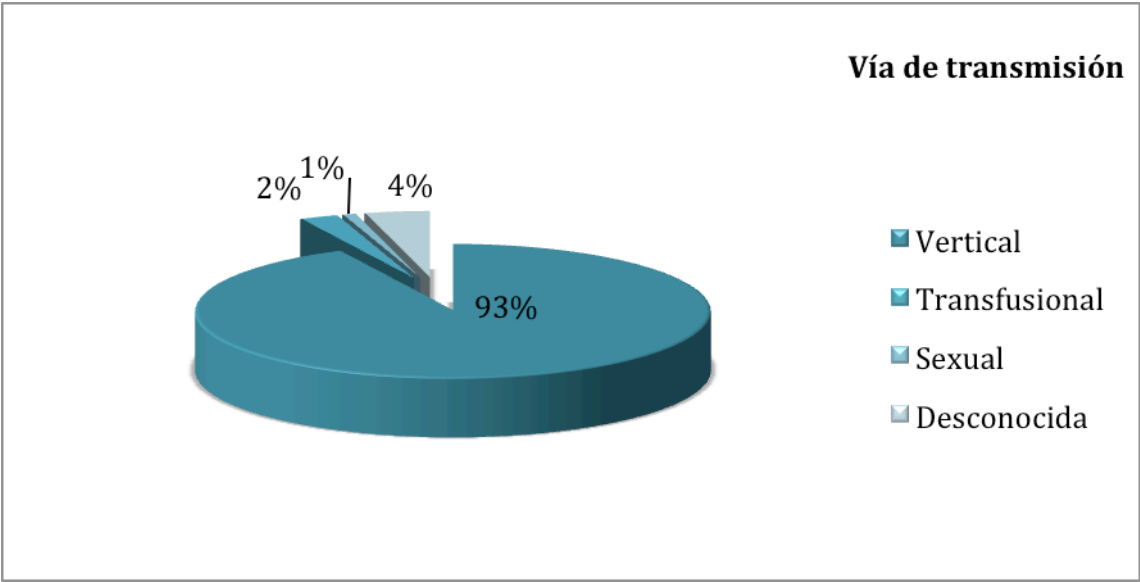
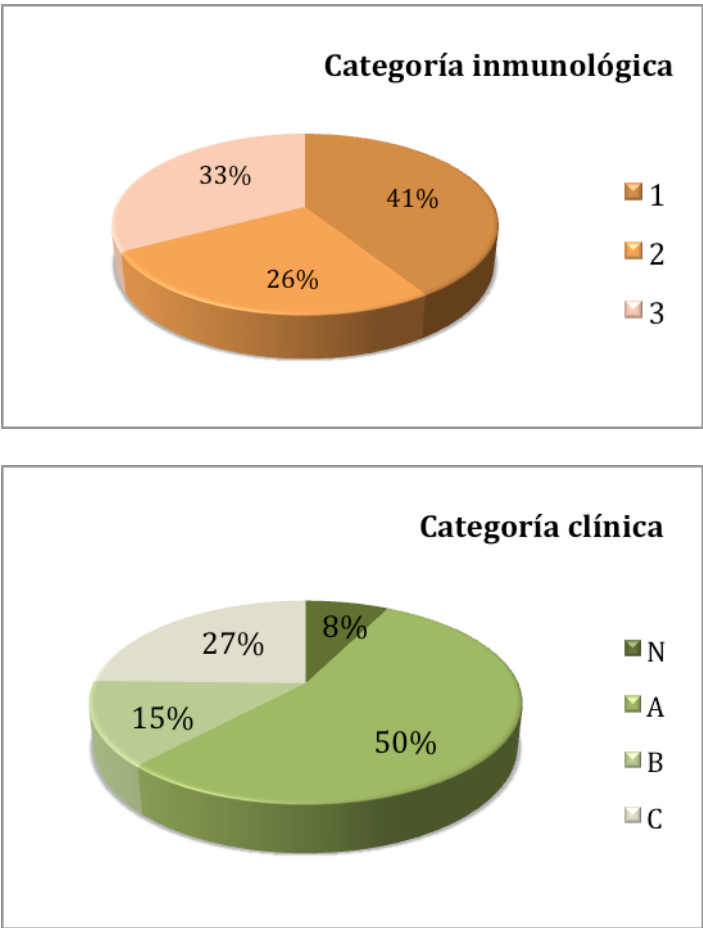


Figura 11. Clasificación CDC al diagnóstico: categoría inmunológica y clínica



Enfermedades previas

Se revisaron las historias para buscar datos de las enfermedades inmunoprevenibles a analizar, enfermedad clínica pasada o confirmada por laboratorio. Hubo 36 niños que tenían historia de varicela (en 8 pacientes está registrada la vacunación previa frente a varicela) y 9 de ellos con episodios recurrentes, bien de varicela o de herpes zóster. Otros 13 casos habían pasado infecciones por neumococo (otitis o neumonías confirmadas, y un caso de sepsis); 7 pacientes con parotiditis epidémica (4 de ellos con parotiditis recurrente y antecedentes de vacunación frente a SRP en 4); 4 casos con tos ferina (2 de ellos vacunados previamente); 1 caso de sarampión; 1 de VHA (no vacunado) y 2 casos de septicemia por meningococo C (en un caso estaba vacunado). En ninguno de los pacientes había antecedentes de polio, difteria, tétanos, rubéola o VHB. En la Tabla 16 pueden verse los valores con detalle.

Tratamiento antirretroviral

En el momento de la inclusión en el estudio, recibían TAR el 99,2% de niños. Solo 1 paciente no recibía tratamiento, por decisión parental. Está registrada la edad de inicio del TAR en 119 niños, con una edad media al inicio de 40,94 meses (DE 48,83, de 0-193 meses). El 40,3% (48 pacientes) habían iniciado TAR antes del año de vida (el 8,4% desde el nacimiento); un 37,9 % lo hicieron antes de los 5 años; el 16,8 % antes de los 12 años de vida y 5% de los pacientes inició el tratamiento después de los 12 años.

De los niños que iniciaron el TAR antes de los 12 meses de edad, 33 pacientes (68,7%) lo hicieron con TAR de Alta Actividad (TARGA), 18 pacientes (54%) con ≤ 3 meses de edad y 3 (9%) desde el nacimiento; 33,6% antes de los 5

años; 28,6% antes de los 12 años y un 10,1% inició TARGA después de los 12 años. Habían iniciado tratamiento antes de completar la inmunización primaria, 98 niños (82%) con TAR y 82 niños (69%) con TARGA. Los datos se muestran en la Figura 12.

En cuanto a los fármacos empleados, 43 niños (35,5%) recibían tratamiento combinado con un IP y el 63,6% restante tenían asociado tratamiento con un análogo y un no análogo de nucleósidos.

Del total de los 123 niños incluidos en el estudio, 25 (20,3%) habían recibido tratamiento previo con gammaglobulina y 37 (30,1%) habían interrumpido el TAR durante un periodo de al menos 3 meses.

Certificación vacunal aportada

De acuerdo con los criterios previamente expuestos (Tabla 14), 77 niños (62,6%) fueron considerados como correctamente vacunados y 29 (23,6%) con vacunación correcta pero incompleta. En 16 casos (13%) no se disponía de los datos de vacunación y sólo 1 niño no estaba inmunizado, por decisión parental.

Se analizó la vacunación frente a cada enfermedad individualmente y se estudió si el número de dosis recibidas, podían ser consideradas como pauta vacunal completa, según la edad del niño (Figura 13). Del total de niños analizados, habían recibido vacunación:

- Frente a DTP el 83,7% (52% con todas las dosis).
- Frente a poliomielitis el 74% (51,2% completa).
- Frente a la varicela solo un 38,2% estaba vacunado.
- Frente meningococo C el 63,4%.

- Frente a VHA 43,9%.
- Frente a VHB el 83,7%.
- En el caso de la vacunación frente a triple vírica, dependiendo del país de origen, algunos habían recibido sólo vacuna monovalente frente a sarampión. Estaban vacunados frente a SRP el 74,8%, de los cuales 55 niños tenían las dosis completas (44,7%) y 37 niños (30,1%) solo alguna dosis y por lo tanto vacunación incompleta.

Figura 12. Distribución por edades al inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

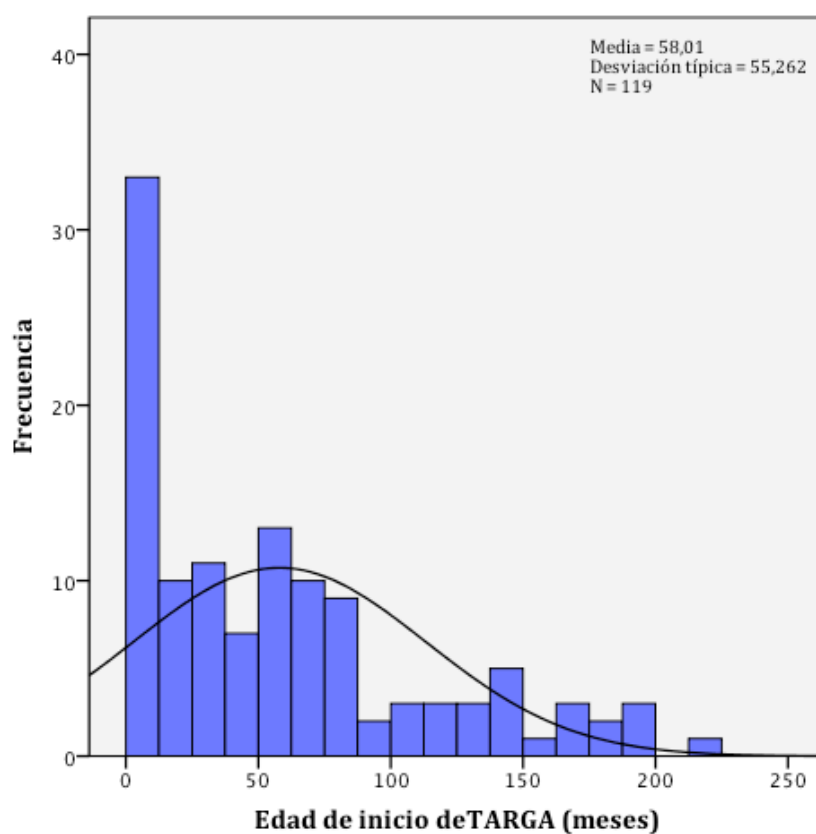
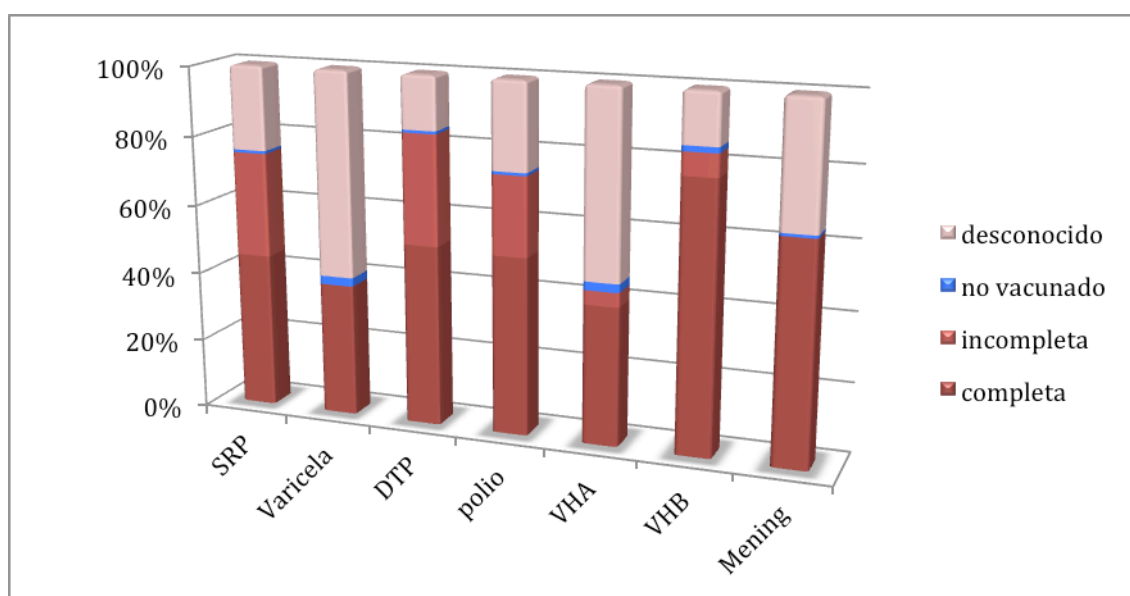


Figura 13. Datos de vacunación aportados



2.2. 1ª VALORACIÓN HOSPITALARIA

Edad en la 1ª visita al hospital de estudio

La mediana de edad de los niños en el momento del primer estudio es de 34 meses (2,8 años), con un rango entre 0 y 198 meses. Del total de niños, casi un 60% tenían menos de 1 año en su primera visita al hospital; 26% entre 1-5 años; 11% entre 5-12 años y solo un 2,6% eran mayores de 12 años.

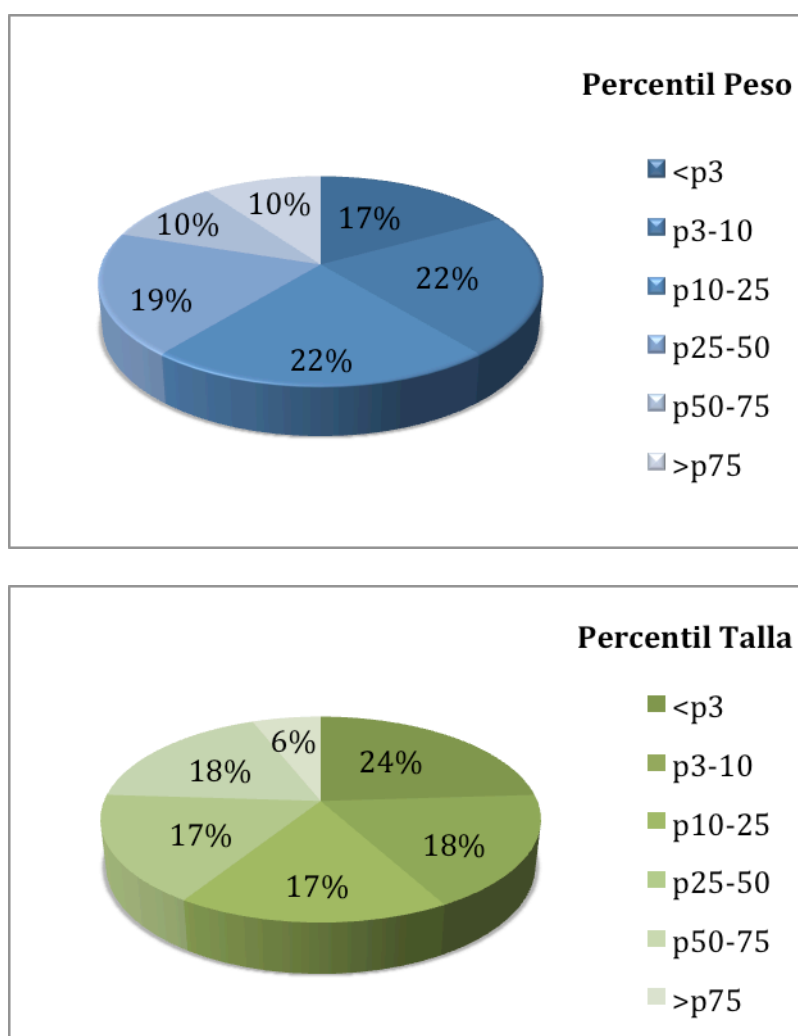
Parámetros antropométricos

La distribución de los percentiles de peso y talla se puede ver en la figura 14.

Datos recogidos de la primera consulta del niño al hospital:

- Peso (121 niños):
 - 74 niños (60%) con percentil $\leq p_{25}$ y 20 (16.5%) con percentil $\leq p_3$.
- Talla (114 niño):
 - 67 niños presentaban un percentil $\leq p_{25}$ (58%) y 28 niños (25%) $\leq p_3$.

Figura 14. Distribución de percentiles de peso y talla en 1ª visita hospitalaria



Estado nutricional

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los niños tenían un estado nutricional normal, 110 niños (89,4%).

Se clasificó a los niños, según su índice nutricional (Shulka), en diferentes categorías:

- Sin desnutrición: 53 niños (46,6%).
 - o Índice normal (90-110%): 37 (32,5%).
 - o Sobrepeso u obesidad (>110%): 16 (14,1%).
- Malnutrición leve (85-90%): 17 (14,9%).

- Malnutrición moderada (85-75%): 26 (22,8%).
- Malnutrición severa (índice < 75%): 18 (15,8%).

En cuanto al índice de masa corporal (IMC), casi la mitad de los niños presentaban un índice normal o con tendencia a sobrepeso-obesidad (> p25): 54 niños (48,3%). Del resto de pacientes, la cuarta parte presentaban malnutrición o riesgo de malnutrición 30 niños (26,8% con p<10).

- Obesidad (> p95): 7 (6,3%)
- Sobrepeso (> p85): 6 (5,4%)
- Normalidad (p25-85): 41 (36,6%)
- Delgadez (p10-25): 28 (25%)
- Riesgo de malnutrición (p3-10): 19 (17%)
- Malnutrición (< p3): 11 (9,8%)

Parámetros bioquímicos de nutrición (Figura 15)

Colesterol total: de los 110 pacientes en los que había muestra, el valor medio de colesterol fue de 158,5 g/dl (DE 43,65), con un rango entre 44 g/dl y 300 g/dl. Se consideraron valores normales entre 130-200 g/dl. Según estos límites, 62 niños (56,4%) niños estaban dentro de los límites de normales y 48 (43,7%) tenían cifras consideradas patológicas. De los 48 pacientes con resultados patológicos, 30 (27,3%) presentaban valores inferiores a la normalidad y 18 (16,4%) hipercolesterolemia.

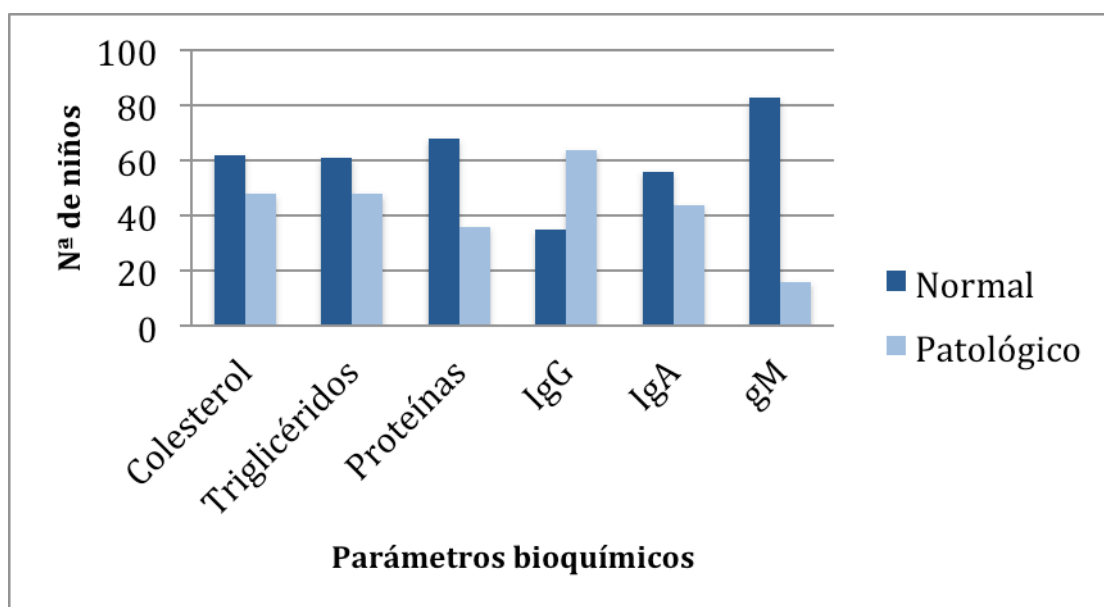
Triglicéridos: Se consideraron valores normales entre 60-150 g/dl. Había datos de 109 niños, en los que la media de triglicéridos fue de 133,6 g/dl (DE 84,09), (rango: 30-473 g/dl). Según estos límites, 61 (56%) niños estaban dentro

de la normalidad y 48 (44,1%) tenían cifras consideradas patológicas. De los 48 pacientes con resultados patológicos, 16 (14,7%) presentaban valores inferiores a la normalidad y 32 (29,4%) valores aumentados.

Proteínas totales: los valores normales para las proteínas según los laboratorios de referencia están entre 6-8.5 g/dl. De su primera visita al hospital, tenemos valores de proteínas de 104 niños. El valor medio de las proteínas fue de 7,7 g/dl (DE 1,26), (rango: 5-10,7 g/dl). Se encontraron cifras normales en 68 niños (65,4%) y valores inferiores a 6 g/dl en 10 niños (9,6%).

Los datos se detallan en la Figura 15.

Figura 15. Valores normales y patológicos de los parámetros bioquímicos de nutrición e inmunoglobulinas en la 1ª visita hospitalaria.



Estudio inmuno-virológico

Inmunoglobulinas: Se realizó un estudio de las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM) en 99 niños (Figura 15).

Inmunoglobulina G (IgG): la media de IgG era 1.721 mg/dl (DE 992,25), (rango: 271-5.090 mg/dl). Los valores obtenidos fueron codificados en 3 tramos: <700, entre 700-1.600 y > 1.600 mg/dl, según lo cual 35 pacientes (35,4%) estaban en rango de normalidad y 64 (64,7%) con valores patológicos. Un 16,7% presentaban hipogammaglobulinemia y 48,5% hipergammaglobulinemia.

Inmunoglobulina A (IgA): la media de IgA era de 212,13 mg/dl (DE 238,84) (rango 6-1.220 mg/dl). Se consideraron normales valores entre 70-400 mg/dl, según estos límites; el 56% estaba en rango de normalidad, 30% presentaban valores bajos y un 14% superiores a lo normal.

Inmunoglobulina M (IgM): en el estudio de 99 niños, la media fue de 137,71 mg/dl (DE 106,62)(rango 12-588 mg/dl). La mayoría de los pacientes: 83 (83,8%) presentaban cifras normales entre 40-230 mg/dl, un 7,1% menores a 40 mg/dl y un 9,1% tenían valores por encima de 230 mg/dl.

Poblaciones linfocitarias: La mediana de leucocitos de los 109 niños en los que estaba registrada, era de 7.440 cel/mcl (IQR 5.930-10.350). Se recogieron datos de linfocitos CD4 en 121 pacientes, con una mediana de valor absoluto de 982 cel/mcl (IQR 371-1.771) y de porcentaje de 29% (IQR 15-38,5). Considerado como normales, valores de CD4 $\geq 25\%$; el 53% de los niños presentaban cifras dentro de la normalidad. En 114 niños estaba registrado el valor de CD8 en su primera visita al hospital, con una mediana de valor absoluto de 1.283 cel/mcl (IQR 878-1950) y mediana del porcentaje del 38% (IQR 28-51). El ratio CD4/CD8 presentaba una mediana de 0,75 (IQR 0,28-1,25). Se considera normal un ratio >1.

Carga viral (CV): La CV en el momento de la 1ª visita al hospital estaba registrada en 112 niños, con una mediana de 49.926,5 copias/ml (IQR 2.704,7-328.131,75), solo 13 pacientes (11,6%) presentaban una CV indetectable.

2.3. 1º ESTUDIO BASAL DE LOS PACIENTES

Se realiza el estudio basal en los 123 pacientes incluidos.

Edad

Cuando iniciamos el estudio, los niños VIH en seguimiento en las consultas de Infectología Pediátrica eran en su mayoría adolescentes, la mediana de edad es de 153 meses, 12 años y 9 meses (IQR 112-204).

Tratamiento antirretroviral

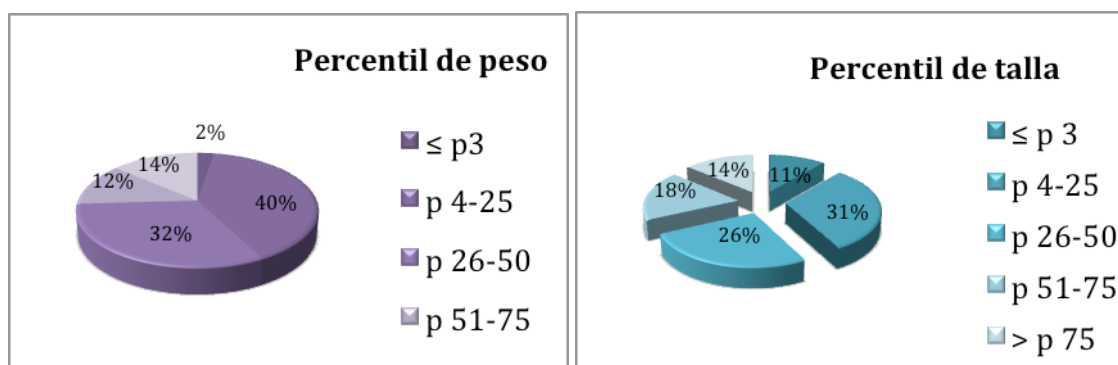
Recibían TAR 115 pacientes (93,5%), y 8 estaban sin tratamiento. En cuanto a los fármacos empleados, 68 pacientes (55,3%) estaban en tratamiento con un fármaco IP (combinación de fármacos más empleada: ITIAN e IP), seguida del empleo de ITIAN+ITINN en 46 niños (38%).

Parámetros antropométricos

En el estudio basal, se tienen datos de peso y talla de 116 niños. La distribución de los percentiles de peso y talla se puede ver en la Figura 16.

- Peso: 49 niños (42%) tenían un percentil de peso inferior al p25 y 3 niños (2,6%) inferior a p3.
- Talla: En 13 (11,2%) niños encontramos un percentil inferior al p3 y en 49 niños (42%) inferior al p25.

Figura 16. Distribución de percentiles de peso y talla en el estudio basal.



Estado nutricional

Según el índice nutricional (Shulka), realizado en 115 niños:

- Sin desnutrición: 61 niños (53,1%).
 - Índice normal (90-110%): 43 niños (37,4%).
 - Sobrepeso u obesidad (>110%): 18 (15,7%).
- Malnutrición leve (85-90%): 19 (16,5%).
- Malnutrición moderada (85-75%): 27 (23,5%).
- Malnutrición severa (índice < 75%): 8 (7%).

Valores en función del índice de masa corporal (IMC):

- Obesidad (> p95): 3 (2,6%).
- Sobrepeso (> p85): 6 (5,2%).
- Normalidad (p25-85): 57 (49,6%).
- Delgadez (p10-25): 40 (34,8%).
- Riesgo de malnutrición (p3-10): 8 (7%).
- Malnutrición (< p3): 1 (0,9%).

Parámetros bioquímicos de nutrición

Colesterol total: el valor medio de colesterol fue de 178 g/dl (DE 44,68),

(rango: 38-388 g/dl). Treinta y cinco pacientes (28,5%) presentaban hipercolesterolemia, 73 pacientes (59,3%) presentaba valores dentro de la normalidad y 15 niños (12,2%) valores inferiores a la normalidad.

Triglicéridos: la cifra media de triglicéridos fue de 120 g/dl (DE 98,57), (rango 37-933 g/dl). Se consideraron normales cifras entre 60-150 g/dl. Ochenta y tres niños (67,5%) estaban dentro de los límites normales y 40 (32,5%) tenían cifras consideradas patológicas. De los pacientes con resultados patológicos, 16 (13%) presentaban valores inferiores a la normalidad y 24 (19,5%) valores aumentados.

Proteínas totales: El valor medio de las proteínas fue de 7,4 g/dl (DE 0,6), (rango: 5,8-10,1 g/dl). Se encontraron cifras normales en 117 niños (95,1%) y sólo un paciente presentaba hipoproteinemia, cifra inferior a 6 g/dl (0,8%). Se puede ver en la Figura 17.

Estudio inmuno-virológico

Inmunoglobulinas: Se realizó el estudio a 102 niños (Figura 17).

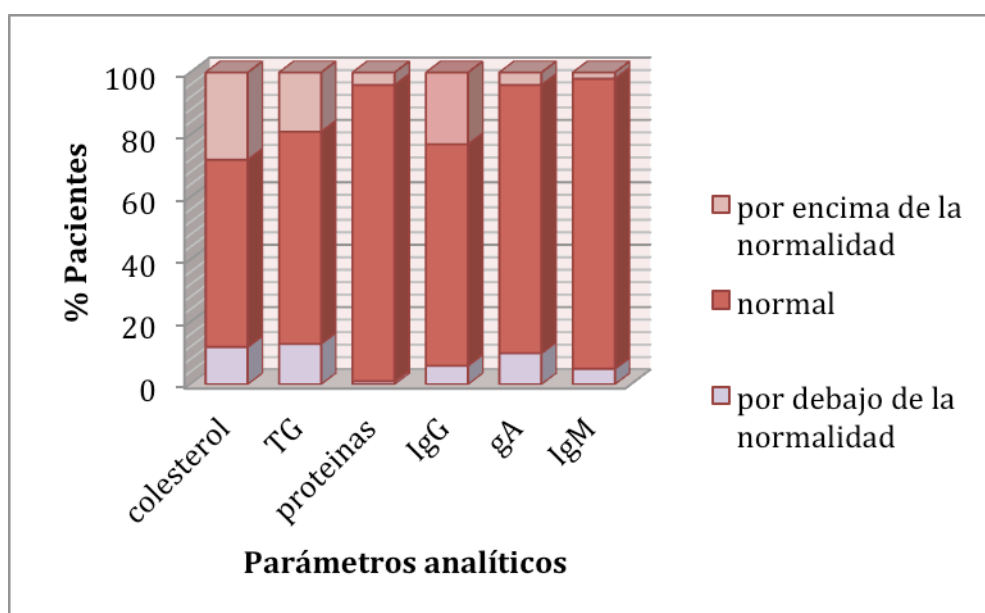
IgG: 72 pacientes tenían cifras normales de IgG (70,6%), 6 niños (5,9%) hipogammaglobulinemia y 24 pacientes (23,5%) hipergammaglobulinemia.

IgA: Se consideran normales valores entre 70-400 mg/dl, según estos límites, 88 (86%) niños estaban en rango de la normalidad, 10 pacientes (10%) presentaban valores inferiores y 4 (4%) valores superiores a lo normal.

IgM: La mayoría de los pacientes, 95 (93%), presentaban cifras normales; 5 niños (5%) presentaban valores por debajo de 40 mg/dl y 2 (2%) valores por encima de 230 mg/dl.

Poblaciones linfocitarias: En todos los niños se realizó el estudio de las poblaciones linfocitarias (CD4 y CD8), la mediana del valor absoluto de CD4 era de 749 cel/mcl (IQR 562-1.130), 101 niños (82,1%) presentaban valores de CD4 \geq 500 cel/mcl. La mediana del porcentaje era del 34% (IQR 29-41), y 104 (84,6%) niños presentaban cifras de porcentaje de CD4 \geq 25%. En cuanto a la cifra de CD8, la mediana fue de 821 cel/mcl (IQR 610-1.130), y la de porcentaje de 35% (IQR 28-44). La mediana del ratio CD4/CD8 fue de 1,04 (IQR 0,67-1,4), 64 niños (52%) presentaban un ratio normal >1 .

Figura 17. Valores normales y patológicos de los parámetros bioquímicos de nutrición, estudio basal.



Carga viral: En cuanto a la CV, 98 pacientes (80%) estaban con carga viral indetectable, siendo la mediana de 50 copias/ml (rango 20-2.500.000).

Estudio basal de serología vacunal

Sarampión, Rubéola, Parotiditis (SRP):

Sarampión: se estudiaron 120 niños; de los cuales 62 niños, estaban protegidos frente a la enfermedad (51,6%) y 2 pacientes (1,6%) presentaban valores indeterminados en los límites de protección de anticuerpos.

Rubéola: se realizó serología en 118 niños, de ellos, 79 (67%) estaban protegidos y 6 (5%) presentaban valores indeterminados de protección.

Parotiditis: solo se realizó serología en 111 niños, que presentaban la misma proporción entre protegidos y no protegidos frente a la enfermedad (47%), 52 pacientes en cada grupo, 7 (6%) valores indeterminados de protección.

Varicela: Estudiada la serología en 104 pacientes, de los cuales 74 niños (71%) estaban protegidos (un 3% con valores indeterminados).

Difteria, Tétanos, Tos ferina (DTP):

Difteria: se pudo hacer el estudio en 64 niños, de los cuales 32 (50%) estaban protegidos y 25 niños (39%) no lo estaban, 7 (11%) presentaban valores de anticuerpos protectores indeterminados.

Tétanos: de los 67 casos en que se realizó la serología, en 47 pacientes (70%) fue positiva y en 16 (24%) negativa.

Tos ferina: se realizó el estudio en 51 pacientes, la mayoría no presentaban anticuerpos protectores: 33 niños (65%), frente a 14 niños (27%) que sí los presentaban.

Los datos se pueden ver en la Figura 18.

Poliovirus 1,2 y 3: Se consiguieron estudiar los resultados frente a polio en 49 niños (40% de la muestra). Del total de niños con serología frente a polio, 40

(81%) presentaron anticuerpos protectores frente al virus de polio tipo 1, 43 (88%) frente al 2 y 33 niños (67%) frente al tipo 3 (Figura 19).

VHA: Se realizó el estudio basal para detectar anticuerpos frente a virus de la hepatitis A en 108 niños, de los que 49 niños (45%) estaban protegidos frente al virus.

VHB: La hepatitis B se analizó en 110 casos y la mitad de los niños, 55, tenían anticuerpos protectores. Al analizar el nivel de título de anticuerpos protectores en los niños con anticuerpos positivos, solo 13 niños (14,4%) presentaban cifras superiores a 100mUI/ml.

Meningococo: Debido al coste y la realización del estudio en un laboratorio externo, muy pocos pacientes pudieron analizarse para determinar la protección frente a meningococo (37 niños, 30% del total). De los analizados solo 14 niños (38%) estaban protegidos.

Resultados tras la 1ª Revacunación

Tras los datos de la serología basal, se procedió a realizar la revacunación de los niños no protegidos. Siguiendo el protocolo de actuación consensuado por los investigadores para este estudio; en 86 niños (70%) se precisa de al menos una dosis booster de vacuna. Son revacunados 44 pacientes (36%) con la vacuna triple vírica, 21 (17%) frente a varicela, 43 (35%) frente a DTP, 3 (2%) frente a poliomielitis, 34 (28%) frente a VHA, 37 (30%) frente a VHB y 10 (8%) frente a meningococo C (Figura 20). En cuanto al número de dosis recibidas, se pueden ver los valores en la Tabla 17.

Figura 18. Serología basal en los niños de nuestra serie.

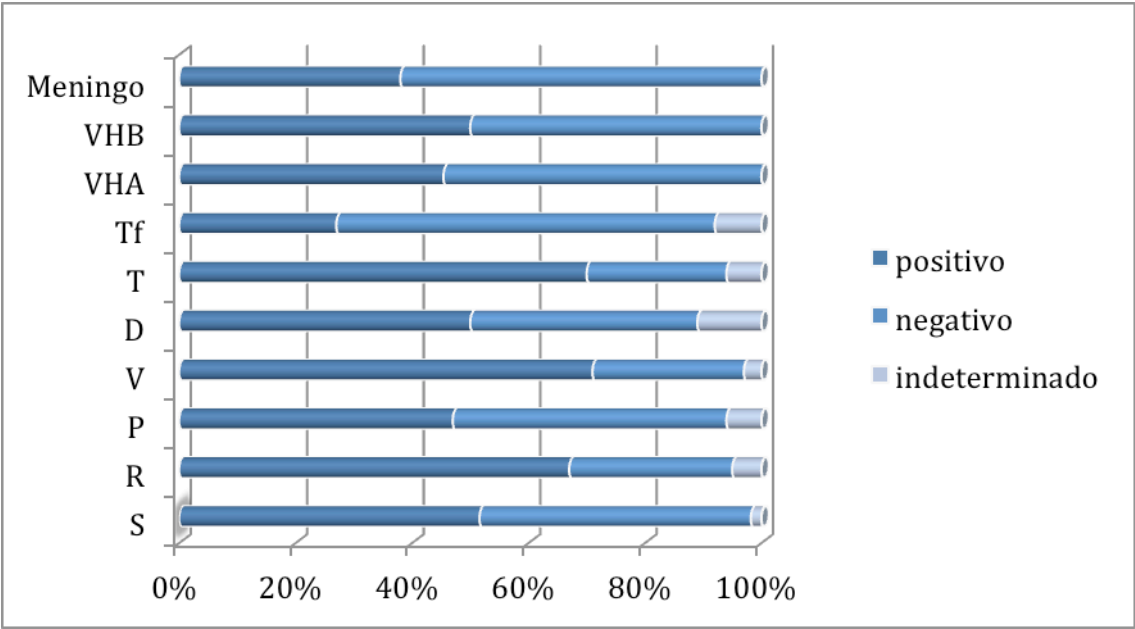


Figura 19. Respuesta vacunal frente a polio 1, 2 y 3 (el número indica porcentaje de niños).

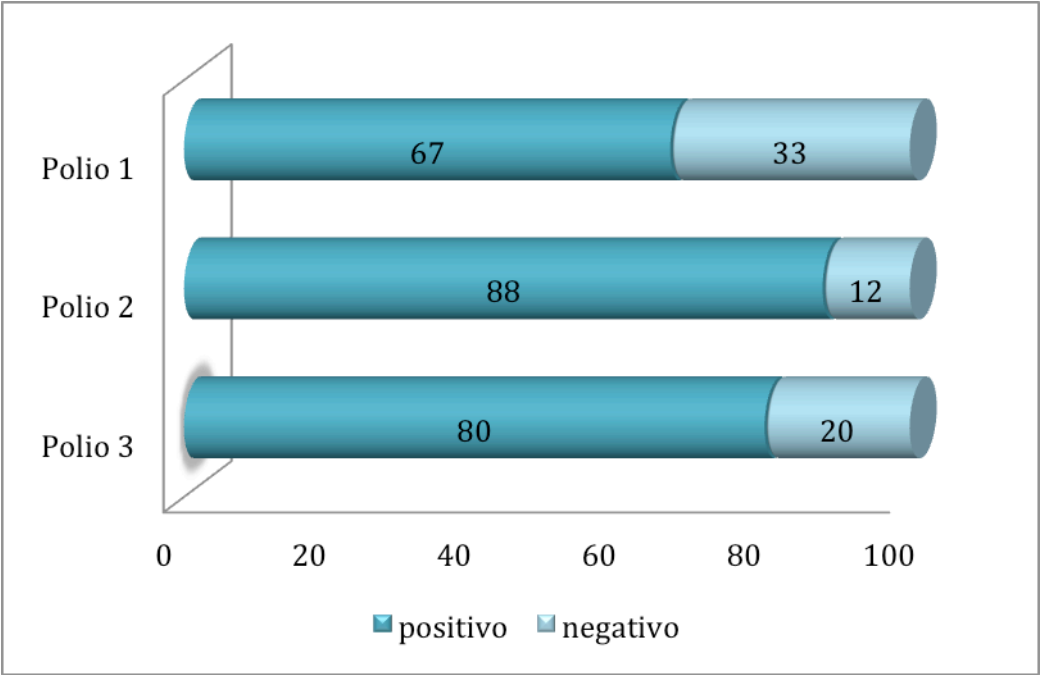
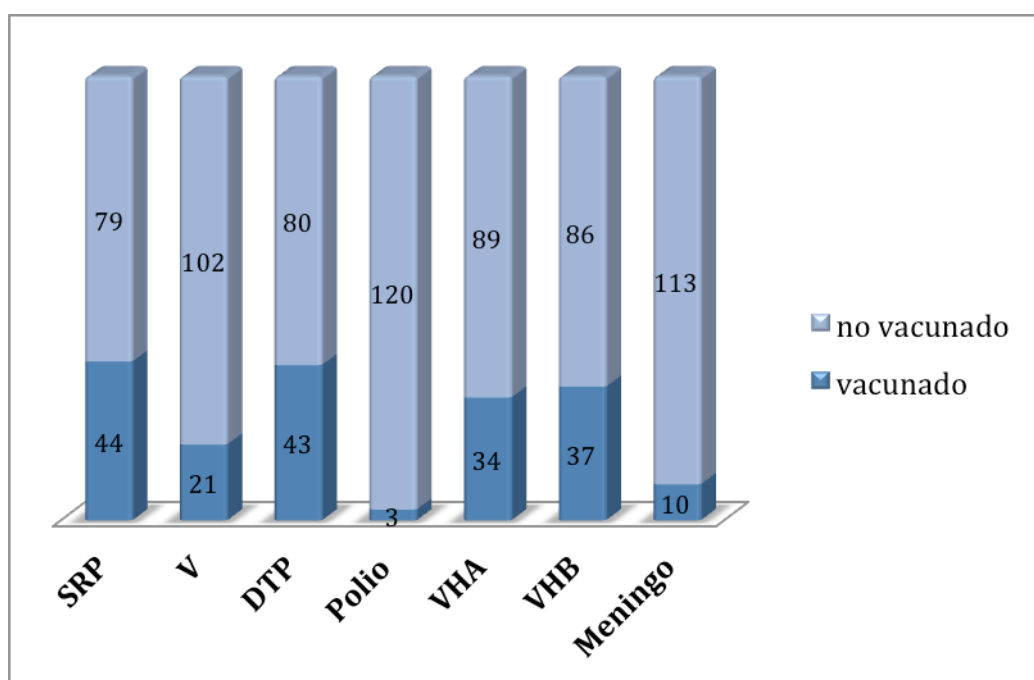


Figura 20. Datos de revacunación tras serología basal (nº de niños).



2.4. 2º ESTUDIO: TRAS LA 1ª REVACUNACIÓN

Tras el estudio basal y la primera determinación de anticuerpos protectores, se procedió según el protocolo antes detallado, a la vacunación de los niños. Se procede entonces a analizar los resultados de los pacientes, tras esta 1ª revacunación. En este 2º estudio se recogen datos de 82 pacientes.

Edad

La mediana de edad es de 195 meses, 16 años y 3 meses (IQR 143-224).

Tratamiento antirretroviral

Setenta y siete niños (94%) estaban con TAR (33, un 43%, con ITIAN+ ITINN, 38 niños, 49%, con un ITIAN+IP y 6 pacientes, un 8%, con otras combinaciones), sólo 5 niños estaban sin tratamiento.

Parámetros antropométricos

De 77 niños de los que se dispone de datos de peso y talla, presentaban un percentil inferior al p25, 33 (42,8%) y 39 niños (50,6%), de peso y talla respectivamente.

Estado nutricional

Ningún paciente presentaba malnutrición clínica. Según el índice nutricional de los 77 niños:

- Sin desnutrición: 43 (55,9%).
 - o Índice normal (90-110%): 28 (36,4%).
 - o Sobrepeso u obesidad (>110%): 15 (19,5%).
- Malnutrición leve (85-90%): 10 (13%).
- Malnutrición moderada (85-75%): 20 (26%).
- Malnutrición severa (índice < 75%): 4 (5,1%).

En función del IMC:

- Obesidad (> p95): 6 (7,8%).
- Sobrepeso (> p85): 6 (7,8%).
- Normalidad (p25-85): 39 (50,6%).
- Delgadez (p10-25): 21 (27,3%).
- Riesgo de malnutrición/malnutrición (<10): 5 (6,5%).

Parámetros bioquímicos de nutrición

Colesterol total: el valor medio de colesterol fue de 170,3 g/dl (DE 30,23). Sesenta y dos pacientes (80,5%) presentaban valores dentro de la normalidad, frente a doce (15,5%) pacientes que presentaban hipercolesterolemia.

Triglicéridos: la cifra media de triglicéridos fue de 115,7 g/dl (DE 67,1), del total de niños: 48 (62%) estaban dentro de los límites normales y 17 (22%) tenían hipertrigliceridemia.

Proteínas totales: El valor medio de las proteínas fue de 7,31 g/dl (DE 0,46). Todos los pacientes presentaban cifras dentro de la normalidad.

Estudio inmuno-virológico

Inmunoglobulinas:

IgG: Presentaron un valor medio de 1.252,5 mg/dl (DE 355,04), 59 pacientes (82%) tenían cifras normales de IgG, 3 niños (4%) presentaban hipogammaglobulinemia y 10 (14%) hipergammaglobulinemia.

IgA: Sesenta y tres niños (87%) presentaban cifras en rango de la normalidad, y solo 2 (3%) presentaban valores inferiores. El valor medio fue de 241,32 mg/dl (DE 111,89).

IgM: El valor medio de IgM fue de 101,1 mg/dl (DE 45,59). Casi la totalidad de los pacientes, 66 (94%), presentaban cifras normales.

Poblaciones linfocitarias: Se realizó el estudio de las poblaciones linfocitarias en todos los niños, presentaban un valor medio de leucocitos de 6.005 cel/mm³ (IQR 5.300-7.397), la mediana del valor absoluto de CD4 fue de 775,5 cel/mcl (IQR 574,5-1.051) y la del porcentaje de CD4 fue 37% (IQR 31-42), 72 niños (88%) presentaban cifras dentro de la normalidad (CD4% ≥25%). En cuanto a la cifra de CD8, la mediana fue de 778 cel/mm³ (IQR 581-1.040), la mediana del porcentaje de CD8 fue 35,85% (IQR 30,75-44) y la mediana del ratio CD4/CD8 fue de 1,02 (IQR 0,71-1,35). Cuarenta y seis pacientes (56,1%) presentaban ratio ≥1.

Carga viral: En cuanto a la carga viral, 64 niños (78%) estaban con carga viral indetectable.

Estudio de serología vacunal (tras 1ª revacunación)

Sarampión: se estudiaron 75 niños (91% del total), de los cuales 55 (73%) estaban protegidos frente a la enfermedad, 18 (24%) no lo estaba y 2 (3%) presentaban un valor de serología indeterminado.

Rubéola: se realizó serología en el 85% (70 niños), de ellos 49 (70%) estaban protegidos y 6 (9%) presentaban valores indeterminados.

Parotiditis: se realizó serología en 68 niños (83% de los pacientes), con protección en 48 pacientes (71% de los analizados) y 2 (3%) de niños con cifras indeterminadas.

Varicela: Estudiada la serología en 68 pacientes (83%), de los cuales 52 (76%) estaban protegidos frente a 12 (18%) que no lo estaban.

Difteria: se pudo hacer el estudio en 27 niños (33%), presentaban anticuerpos positivos 15 (55%) niños y 4 (15%) presentaban valores de anticuerpos indeterminados.

Tétanos: de los 24 casos en que se realizó la serología (30%), en 17 (71%) fue positiva y en 4 (16%) negativa.

Tos ferina: se realizó el estudio en 22 pacientes (27%), de los cuales 10 (45%) presentaban anticuerpos protectores, frente a 8 (37%) que no los presentaban.

Poliovirus 1, 2 y 3: Se consiguieron resultados frente a polio en 23 niños (28% de la muestra). Del total de niños con serología frente a polio, 19 (83%)

presentaron anticuerpos protectores frente al virus de polio tipo 1, 22 pacientes (96%) frente al 2 y solo 17 (74%) frente al tipo 3.

Hepatitis virales: Se realizó el estudio de hepatitis en 76 niños, 54 (71%) estaban protegidos frente al VHA y 48 (63%) frente a VHB. Al analizar la cifra de anticuerpos protectores, 19 (29%) presentaban cifras superiores a 100 mUI/ml y 21 pacientes (31%) valores entre 10 y 100 mUI/ml.

Meningococo C: solo se pudieron analizar 21 niños, 25% del total, y de estos solo 8 (38%) estaban protegidos.

2ª Revacunación

Después de realizar la 1ª revacunación, se procedió, según el protocolo preestablecido, a administrar una 2ª revacunación en los niños que persistían sin anticuerpos protectores; en 30 pacientes se precisó una 2ª revacunación (24,4% del total). Los datos se muestran en la tabla 18.

2.5. 3º ESTUDIO: TRAS LA 2ª REVACUNACIÓN

Tras la 2ª revacunación, se hace un nuevo estudio de serología vacunal a 21 pacientes.

Edad

La mediana de edad en este último corte es de 210 meses (IQR 166-227), 17 años y 6 meses.

Figura 21. Resultados de serología frente a DTP, SRP y Varicela tras 1ª revacunación.

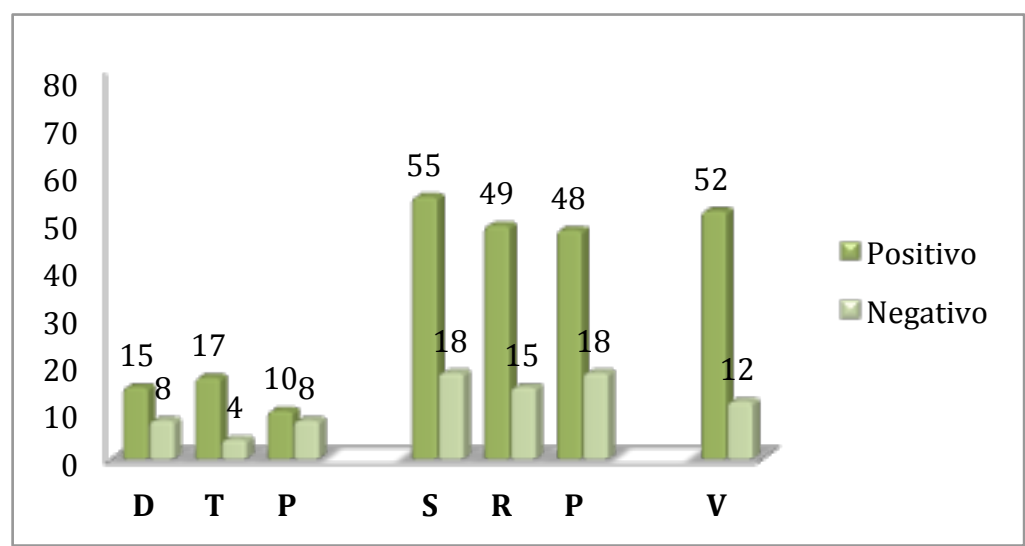
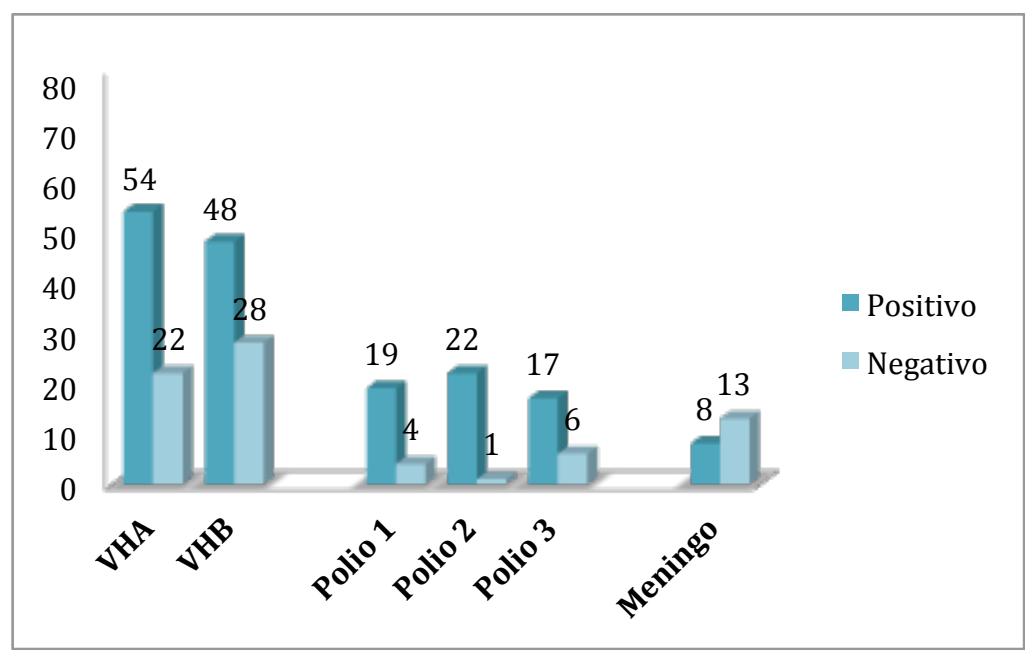


Figura 22. Resultados de serología frente a VHA, VHB, Polio (1, 2 y 3) y Meningococo C tras 1ª revacunación.



Tratamiento antirretroviral

En este corte, todos los pacientes están con tratamiento antirretroviral. De las combinaciones, 9 niños (45%) realizaban tratamiento con ITIAN+ITINN, 7 (35%) con ITIAN+IP y 4 (20%) recibían diferentes combinaciones.

Parámetros antropométricos

Presentaban un percentil de peso inferior al p25, 9 niños (43%) y 1 de ellos presentaba un percentil \leq p3. En cuanto al percentil de talla, 8 niños (38% del total) presentaban un percentil \leq p25 y de estos, 5 (24%) un percentil \leq p3.

Estado nutricional

Ningún paciente presentaba malnutrición clínica.

Según el índice nutricional:

- IN \geq 90%: 14 niños, 2 presentaban obesidad(9%)
- Malnutrición : 7 niños
 - o malnutrición leve (85-90%): 1 paciente, 5%
 - o moderada (75-85%): 5 pacientes, 24%
 - o grave (<75): 1 paciente, 5%

En función del IMC, ningún niño presentaban riesgo de malnutrición. La mediana de desviación estándar del IMC fue de -0,41 (IQR -0,73 y 0,22).

- IMC >p25: 16 niños
 - o Normal: 14 niños (66%)
 - o Sobrepeso/obesidad: 2 niños (10%)
- Delgadez (p10-25): 5 niños (24%)

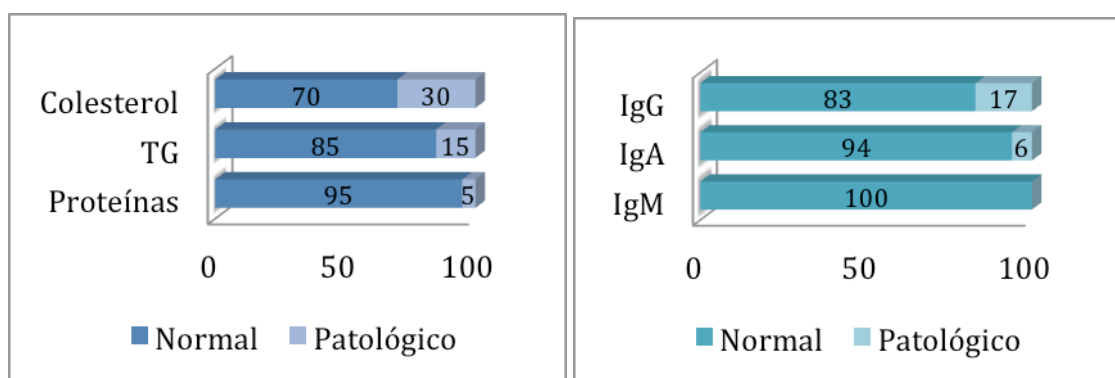
Parámetros bioquímicos de nutrición

Colesterol total: el valor medio de colesterol fue de 164,5 g/dl (DE 32,61). Catorce niños (70%) presentaban valores dentro de la normalidad y 3 (15%) presentaban hipercolesterolemia.

Triglicéridos: la cifra media de triglicéridos fue de 117,7 g/dl (DE 44,87), del total de niños 17 (85%) estaban dentro de los límites normales y 3 (15%) tenían hipertrigliceridemia.

Proteínas totales: El valor medio de las proteínas fue de 7,08 g/dl (DE 0,51). En 19 pacientes (95%) las cifras estaban dentro de la normalidad. Ver Figura 23.

Figura 23. Valores normales y patológicos de los parámetros bioquímicos en el 3º estudio, tras 2ª revacunación (% de pacientes)



Estudio inmuno-virológico

Inmunoglobulinas:

IgG: El valor medio de IgG fue de 1.263,33 mg/dl (DE 268,03), 15 niños (83%) tenían cifras normales y 3 (17%) presentaban hipergammaglobulinemia.

IgA: En 17 niños (94%) las cifras estaban en rango de la normalidad, y solo 1 paciente (6%) presentaba valores inferiores. El valor medio fue de 219,83 mg/dl (DE 98,1).

IgM: El valor medio de IgM fue de 83,28 mg/dl (DE 40,1). Todos los pacientes presentaban cifras normales. Ver Figura 23.

Poblaciones linfocitarias: Se realizó el estudio de las poblaciones linfocitarias en todos los niños, la mediana del valor absoluto de CD4 fue de 771 cel/mcl (IQR 613-1.097) y la mediana del porcentaje de CD4 fue 38% (IQR 31-44.5); 18 niños (86%) con valores $\geq 25\%$. En cuanto a la cifra de CD8, la mediana fue de 696 cel/mm³ (IQR 564-935), la mediana del porcentaje de CD8 fue de 34% (IQR 26-43).

La mediana del ratio CD4/CD8 fue de 1,22 (IQR 0,71-1,58), 12 pacientes (57,1%) presentaban un ratio normal .

Carga viral: Sólo 2 pacientes (9,5%) no tenían la CV indetectable tras la 2^a revacunación, en el momento del 3^o estudio. Uno de ellos ha mantenido CV indetectable hasta este último control, salvo con un pequeño rebrote de CV interpretado como secundario a la revacunación. El otro paciente, a pesar de inicio de TAR en la primera infancia, ha suspendido en varias ocasiones el tratamiento por periodos de más de 3 meses y aunque no ha presentado inmunodepresión (su nadir de CD4 no ha sido bajo, 26%) no se ha conseguido una CV indetectable.

Estudio de serología vacunal (tras 2ª revacunación)

Sarampión: se estudiaron 15 niños, de los cuales 13 (86%) presentaban anticuerpos protectores.

En 14 pacientes se estudió RP, 1 paciente (7%) presentó valores indeterminados de protección y presentaron anticuerpos protectores:

Rubéola: 10 pacientes (71%).

Parotiditis: 9 pacientes (64%).

Varicela: Estudiada la serología en 10 pacientes, de ellos 9 (90%) estaban protegidos y 1 paciente presentaba valores indeterminados.

Difteria: se pudo hacer el estudio en 11 niños, presentaban anticuerpos positivos 8 niños (73%).

Tétanos: se realizó serología en 12 casos, 11 (92%) presentaban anticuerpos positivos.

Tos ferina: se realizó el estudio en 8 pacientes, con un 50% de negativos (4 niños).

Poliovirus 1, 2 y 3: Se consiguieron resultados frente a polio en 8 niños, 7 (87,5%) presentaron anticuerpos protectores frente al virus de polio tipo 2 y 5 (62,5%) frente al 1 y al tipo 3.

Hepatitis virales: Se realizó el estudio de hepatitis A en 13 niños y 9 (69%) presentaban anticuerpos protectores. En el caso de la hepatitis B se realizó estudio en 14 niños, siendo positivos un 57% frente a VHB. De los 8 pacientes con protección, un 50% presentaban cifras de anticuerpos superiores a 100 mUI/ml.

Meningococo C: se analizaron 7 niños, y solo 3 (43%) estaban protegidos.

Se pueden ver los resultados de las serologías en la Figura 24 y 25.

Figura 24. Resultados de serología frente a DTP, SRP y Varicela tras la 2ª pauta de revacunación.

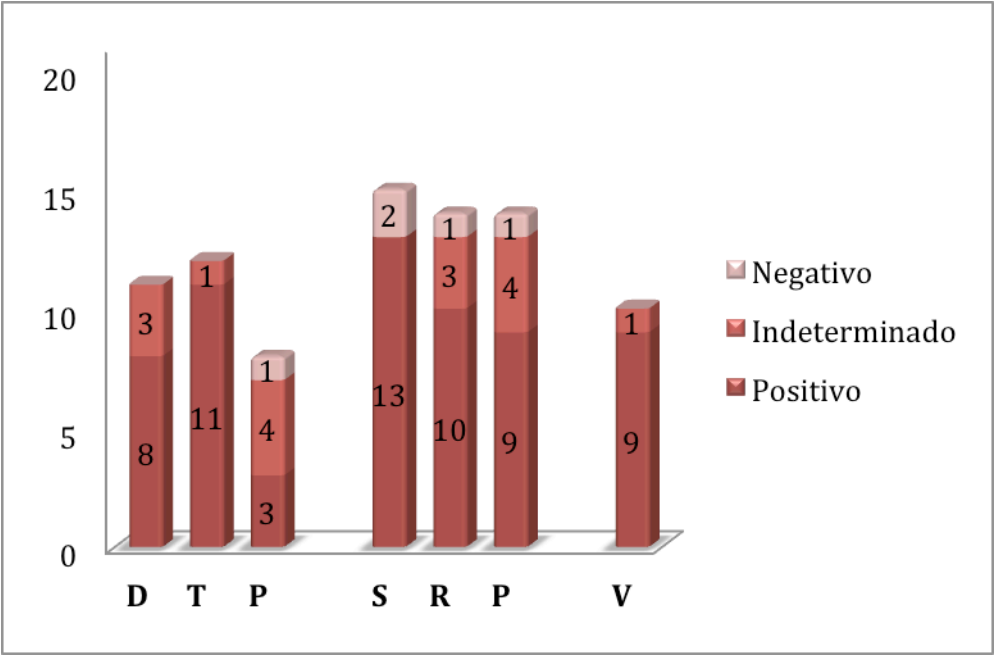
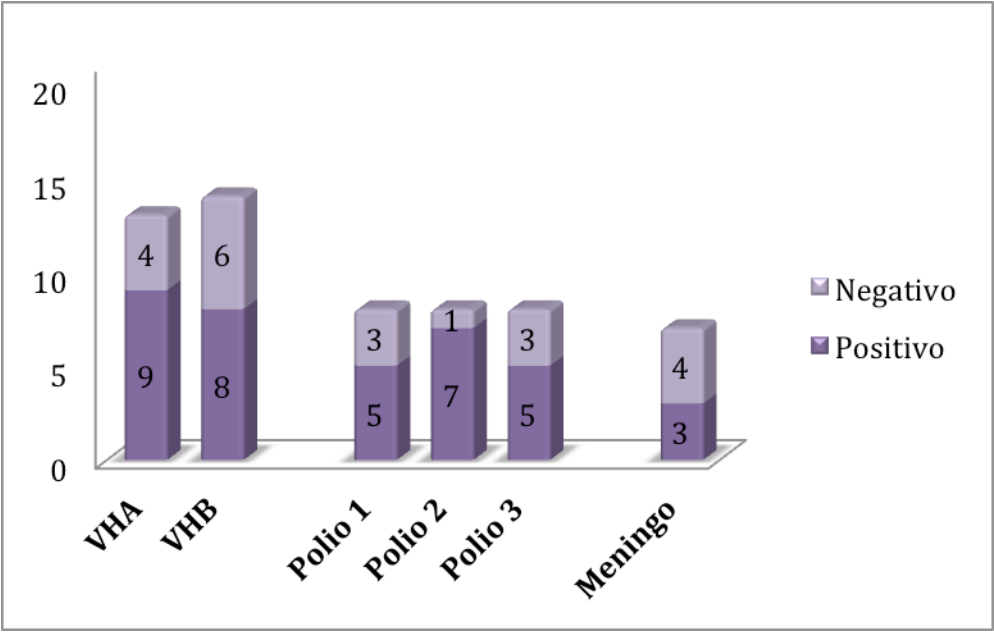


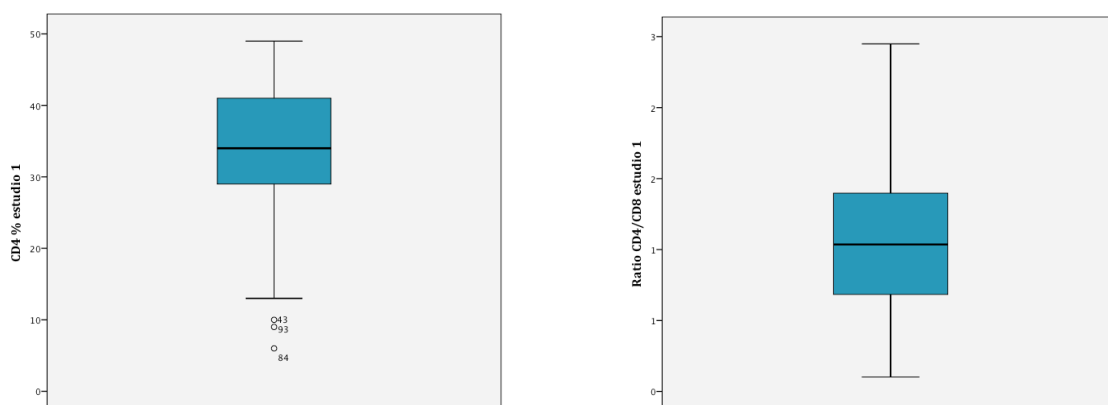
Figura 25. Resultados de serología frente a VHA, VHB, Polio (1, 2 y 3) y meningococo C tras la 2ª pauta de revacunación.



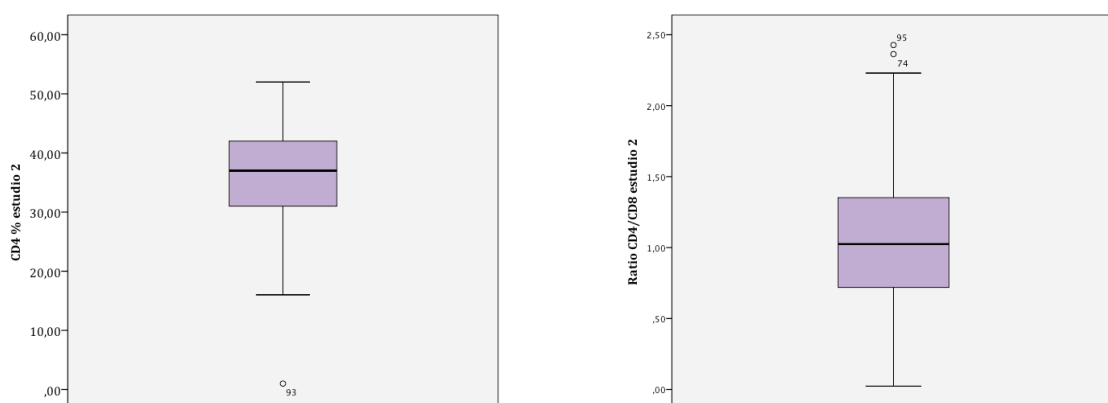
Se puede ver un resumen de las características de la población, en los diferentes cortes del estudio, en la tabla 19 y de la respuesta serológica en la tabla 20, y la evolución del porcentaje de CD4 y el ratio CD4/CD8 en los 3 momentos del estudio en la Figura 26.

Figura 26. Evolución del porcentaje de CD4 y el cociente CD4/CD8 en los 3 momentos del estudio (a. Estudio 1, b. Estudio 2, c. Estudio 3).

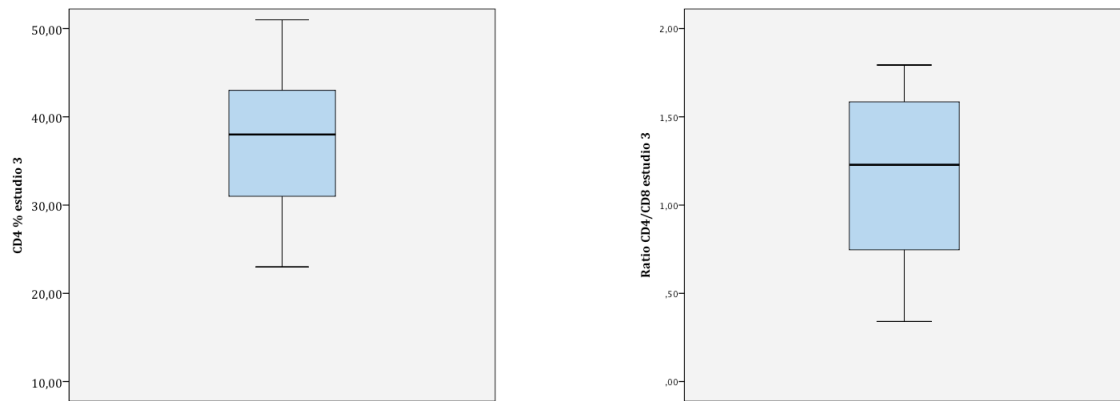
a. Estudio 1 (los valores más dispersos equivalen a los pacientes: nº43=9%, nº84=6%, nº93=10%)



b. Estudio 2 (los valores más dispersos equivalen a los pacientes: nº74=2,36, nº93=1%, nº95=2,43).



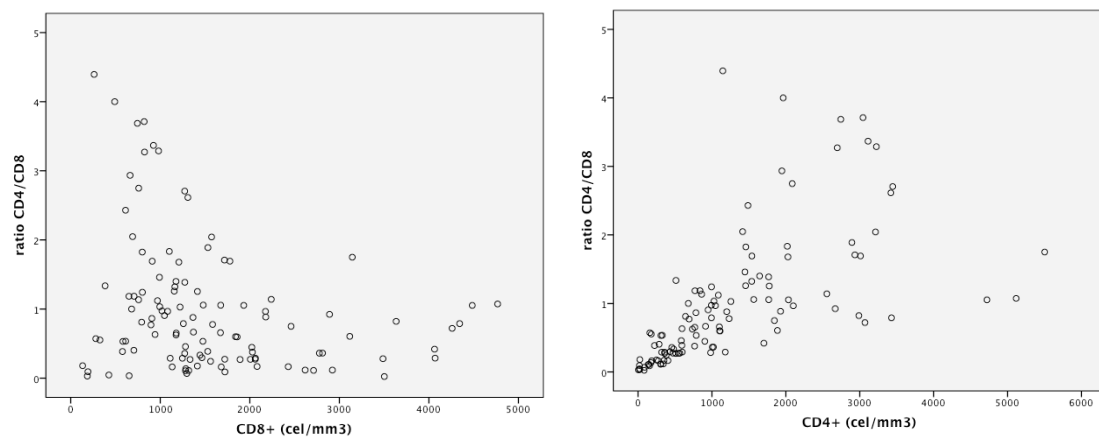
c. Estudio 3.



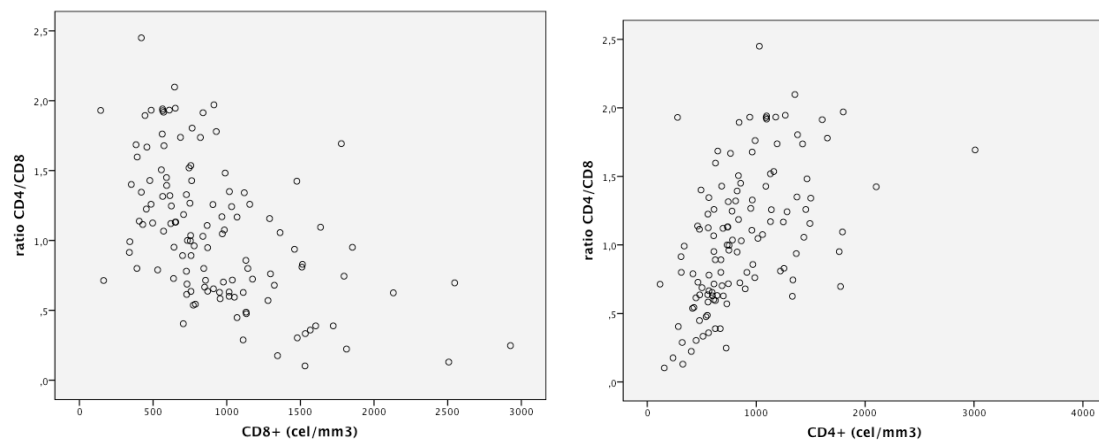
En todos los momentos del estudio se puede apreciar que existe una correlación positiva entre el cociente CD4/CD8 y el valor absoluto de CD4+, al contrario pasa con el cociente CD4/CD8 que muestra una correlación inversa con los linfocitos CD8+, como puede verse en la Figura 27.

Figura 27. Cociente CD4/CD8 en relación con cifras de CD8+ y CD4+.

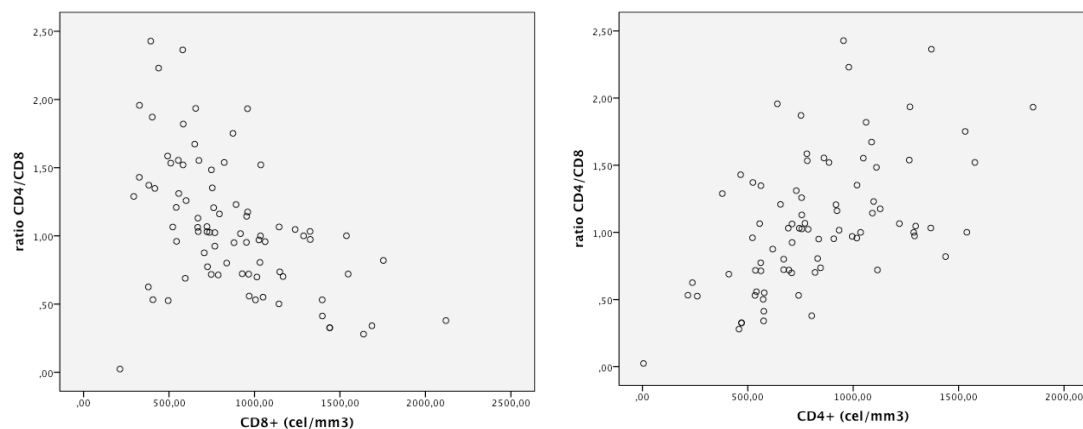
a. 1ªVisita hospitalaria



b. Estudio basal



c. En el 2º corte del estudio (de 1-3 meses postvacunación)

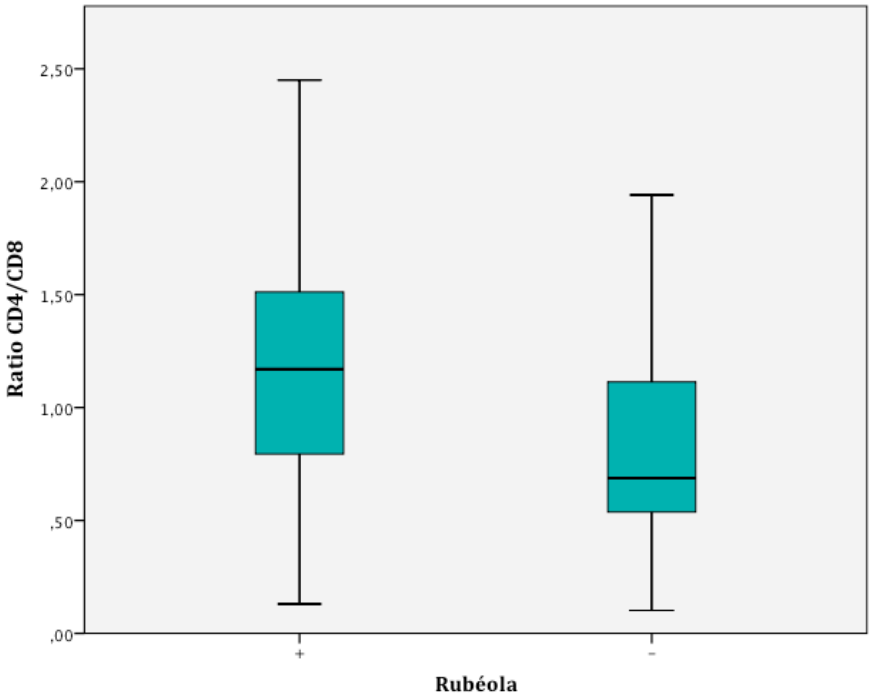


En la Figura 28, se puede ver la correlación entre el cociente CD4/CD8 y la serología frente a diversas vacunaciones.

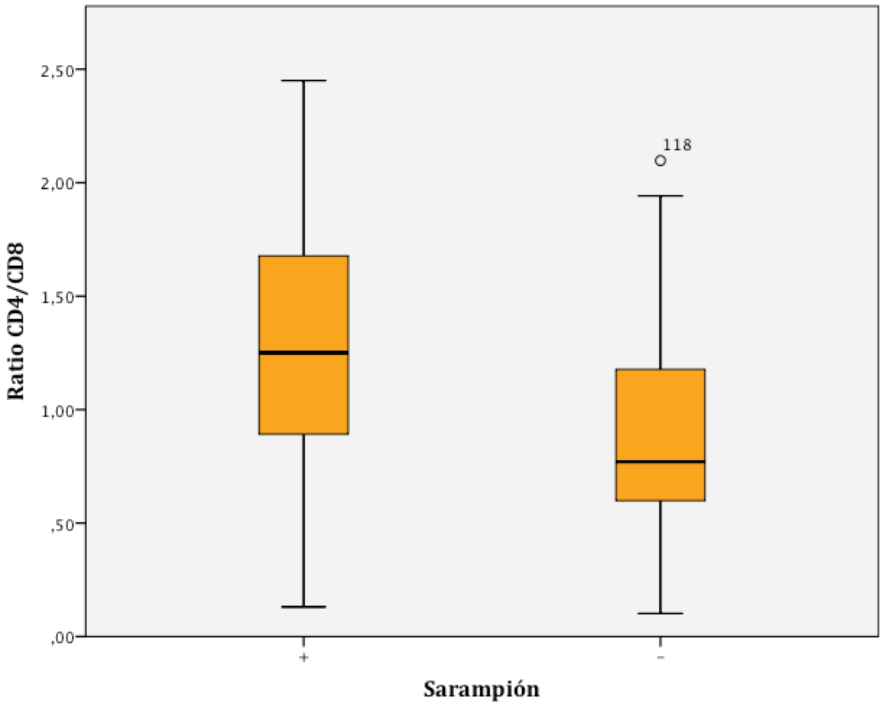
En ningún caso se detectaron efectos secundarios a las vacunación ni signos de progresión de la infección por el VIH atribuibles a la estimulación antigénica vacunal.

Figura 28. Cociente CD4/CD8 en relación con las serologías frente a sarampión, rubéola, tétanos, difteria, VHA y VHB.

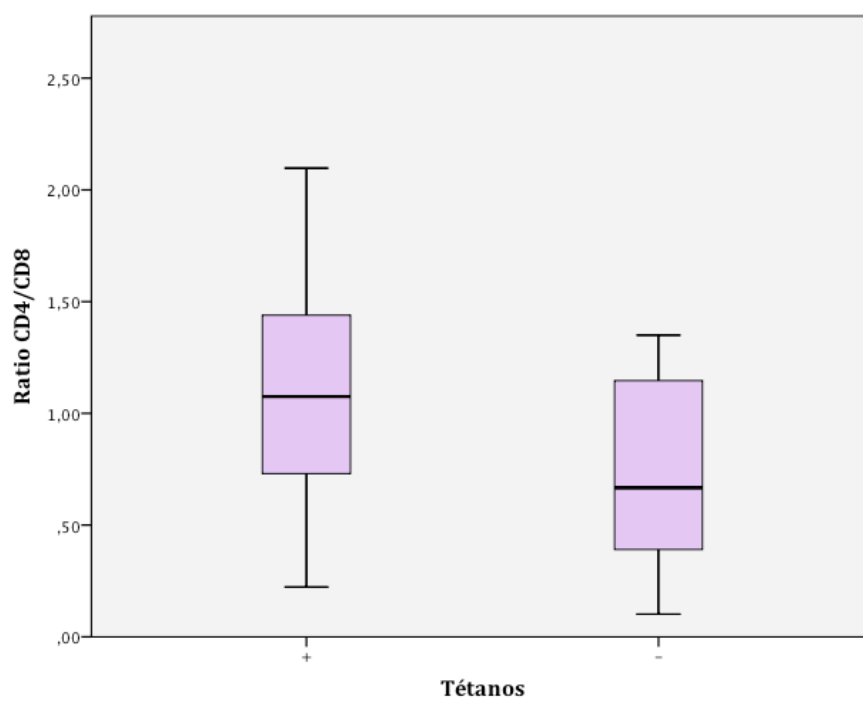
a. Sarampión



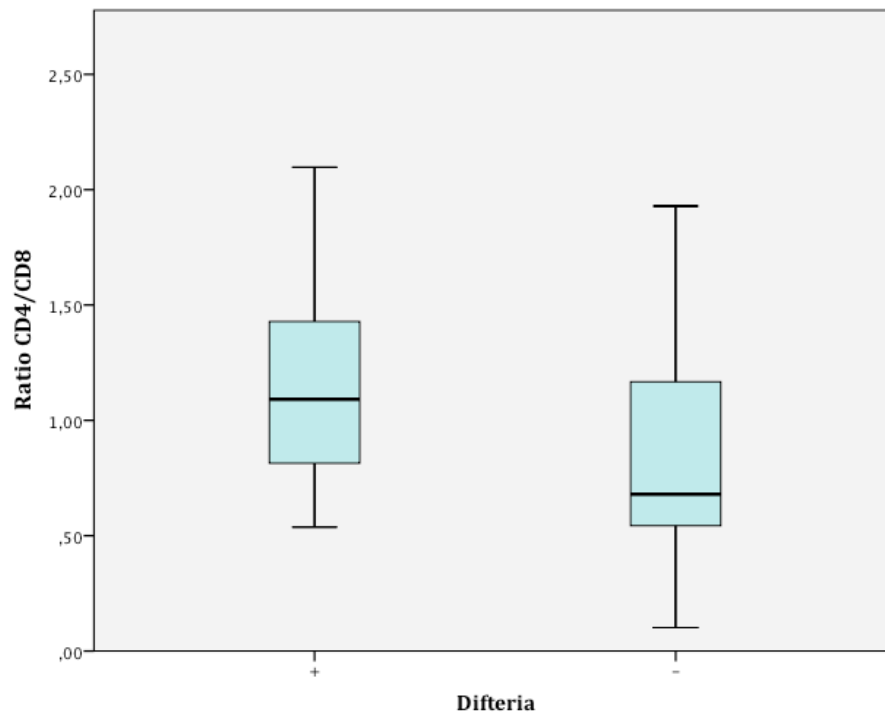
b. Rubéola



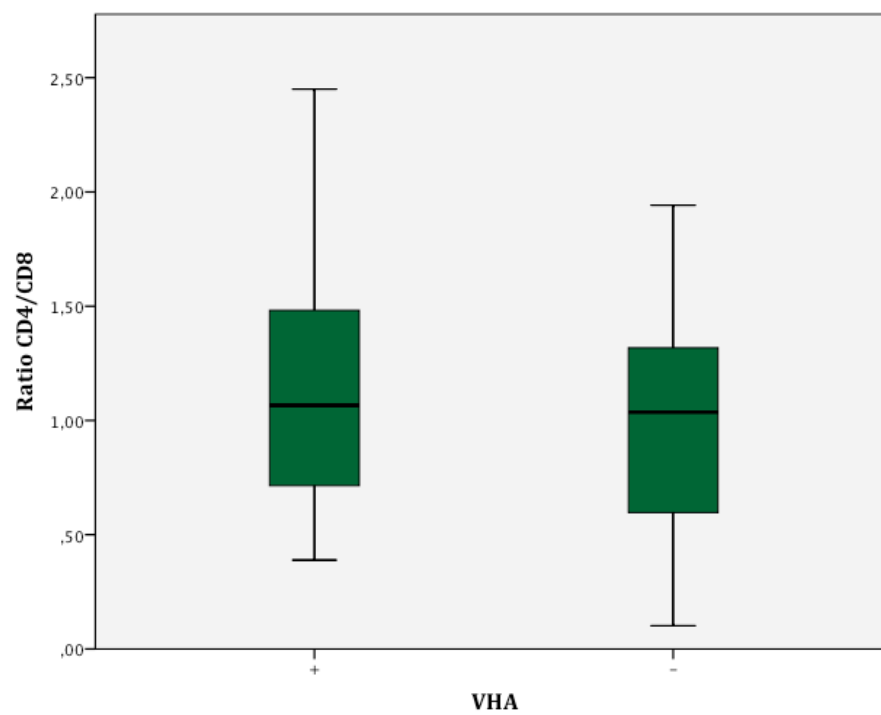
c. Tétanos



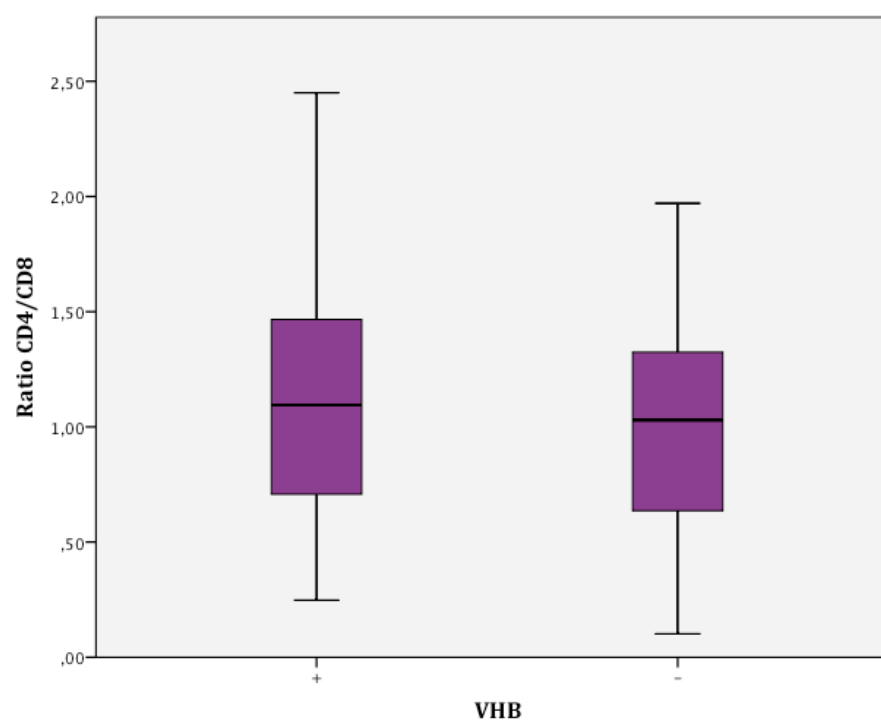
d. Difteria



e. VHA



f. VHB



3. ASOCIACIÓN ENTRE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN LA SEROLOGÍA VACUNAL Y LOS POSIBLES FACTORES RELACIONADOS

Se realizó un subestudio para comparar la seroprotección frente a los distintos antígenos vacunales y los factores que pueden estar relacionados con la falta de respuesta vacunal:

- Nacionalidad
- Vacunación correcta para su edad
- Antecedentes de enfermedades inmunoprevenibles
- Clasificación del CDC (categoría clínica C o inmunológica 3)
- Estado nutricional del paciente (clínico y bioquímico)
- Diagnóstico de la infección e inicio de TAR/TARGA antes de los 12 meses de edad
- Tratamiento previo con inmunoglobulinas
- Tipo de TAR recibido (IP+ITIAN, ITIAN+ITINN, otros)
- Cifras de linfocitos CD4 nadir, inmunosupresión (linfocitos CD4 <15%) y cociente CD4/CD8.

El análisis de los posibles factores relacionados (Tabla 21) se ha realizado únicamente frente a 5 respuestas serológicas (sarampión, varicela, tétanos, VHA y VHB). Los resultados se han analizado por enfermedades:

SARAMPIÓN

En relación con la serología frente al sarampión, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa con $p < 0,05$, entre el inicio de TARGA tardío, con más de 12 meses de edad y presentar serología negativa. Valores

indeterminados de serología frente a sarampión, se asocian de manera estadísticamente significativa, con no recibir TAR en el momento del estudio (se pueden observar todas las variables con el valor de la p, en la Tabla 21).

Así mismo, se ha asociado, la falta de protección frente a sarampión, con el nivel de nadir de linfocitos CD4 <15% y con un cociente CD4/CD8 inferior a 1. A la inversa, el tener anticuerpos protectores frente a sarampión se asocia de manera estadísticamente significativa, con una vacunación correcta contra la enfermedad, y con presentar un nadir de CD4 \geq 15% y con un cociente \geq 1 (Ver Figura 28a).

No se han encontrado diferencias que sean estadísticamente significativas al analizar la serología frente a sarampión con el resto de variables analizadas (Tabla 22 y 23).

VARICELA

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre presentar categoría clínica C o inmunológica 3, del CDC, con no desarrollar respuesta vacunal protectora (Tabla 21).

No se han encontrado diferencias con significación estadística, al analizar la serología frente a la varicela y los datos de vacunación previa ni frente a otros parámetros nutricionales ni inmuno-virológicos. Si hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre haber pasado la enfermedad y presentar seroprotección frente a la varicela (Tabla 24).

TÉTANOS

Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la seroprotección frente al tétanos y la revacunación con una dosis booster (Tabla

25). Además hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa (con $p < 0,05$), entre no presentar anticuerpos protectores frente a tétanos y un cociente CD4/CD8 bajo < 1 (Ver Figura 28c).

Con el resto de parámetros analizados, no se ha encontrado diferencias que sean estadísticamente significativas en relación a la respuesta serológica frente al tétanos (Tabla 21), ni en cuanto a parámetros nutricionales ni inmunológicos.

VHA

Al analizar la respuesta serológica frente a VHA con los diferentes factores estudiados (Tabla 21), sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el tipo de tratamiento antirretroviral recibido; de modo que no recibir TAR se relacionó con menor protección vacunal. Del mismo modo se encuentra asociación estadísticamente significativa entre tener un porcentaje de CD4 $\geq 15\%$ en el momento de la vacunación y la respuesta serológica protectora frente a VHA, aunque no demostramos asociación con el cociente CD4/CD8 (Ver Figura 28e). Aunque no significativo, sí rozaba la significación, la respuesta serológica negativa en aquellos niños con niveles de proteínas menores a 6g/dl. No se ha encontrado asociación entre la respuesta vacunal y el estado nutricional de los pacientes.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre haber recibido vacunación completa frente al VHA y presentar serología protectora en el estudio basal. Igualmente, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre haber recibido revacunación frente al VHA y presentar serología positiva en el estudio postvacunación, aunque no hay asociación significativa con el número de dosis administradas (Tabla 26).

VHB

Al analizar la asociación de la respuesta serológica frente a VHB con los diferentes factores estudiados (Tabla 21), sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas entre presentar la serología positiva con la nacionalidad: haber nacido en España o en Guinea Ecuatorial se asocia con mejor respuesta vacunal.

No hemos encontrado asociación, entre la respuesta a vacunas y el estado nutricional del niño, ni entre otros parámetros inmunológicos analizados.

Tampoco hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre la serología frente al VHB y el cociente CD4/CD8 en el momento de la vacunación, aunque sí se ha encontrado que los pacientes con CV suprimida muestran de forma más frecuente anticuerpos protectores que los que no la tienen ($p=0,015$).

Hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa en cuanto a recibir TAR; los pacientes que estaban sin tratamiento presentaban mayor tasa de seronegatividad frente al VHB.

Un 76% de los vacunados (tras 1ª revacunación) y un 71% (tras la 2ª vacunación) presentaban respuesta serológica positiva, aunque no hemos encontrado asociación entre esta respuesta y el número de dosis administradas (Tabla 27).

VII.

DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, gracias a la eficacia del TAR, la infección por el VIH en los niños se puede considerar una enfermedad crónica, que les va a acompañar durante toda su vida pero cada vez con mayor normalidad.

Con el aumento de la supervivencia de estos pacientes y la mejora de su calidad de vida, comienzan a tener más importancia aspectos de su salud que antes estaban relegados a un segundo o tercer plano, como es la prevención de enfermedades inmunoprevenibles⁽⁷⁾. La vacunación infantil es la intervención en salud pública más costo-efectiva, y ha llevado a un descenso importante en la morbimortalidad infantil. La importancia de una correcta cobertura vacunal en pacientes infectados por el VIH, está adquiriendo cada vez más peso en la comunidad científica a nivel internacional desde los últimos 3-4 años. Sin embargo, aún hay poca evidencia de la protección frente a enfermedades inmunoprevenibles en estos menores infectados por el VIH.

En este estudio hemos querido analizar cuál es la tasa basal de protección serológica frente a las diferentes enfermedades inmunoprevenibles (difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, poliomielitis, hepatitis A, hepatitis B y meningococo C) en los niños infectados por el VIH de la cohorte de Madrid. Así como describir las características epidemiológicas, la situación clínica, nutricional e inmunológica de estos niños y estudiar la posible asociación de alguno de estos parámetros como determinantes de la seroprotección.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones del estudio es que la muestra de pacientes no es homogénea. La situación inmune de los niños tanto basal como cuando se analizan en los diferentes periodos es heterogénea, por lo que complica el análisis del estudio de protección frente a enfermedades vacunales.

Muchos de los pacientes de esta serie, son supervivientes de la infección cuando aún no existía un tratamiento óptimo, de modo que han estado inmunológicamente afectados en el momento de recibir las vacunas. Los pacientes diagnosticados actualmente al nacer reciben TAR de forma precoz, lo que puede hacer que la respuesta a la vacunación sea mejor que en la serie de este estudio.

Al ser un estudio retrospectivo, está sujeto a múltiples sesgos. Los pacientes con infección por el VIH, son en general pacientes complejos, y aunque habitualmente tienen un seguimiento muy continuo, no siempre es posible la realización de las pruebas complementarias en cada visita ni la vacunación en el momento reglado, debido a múltiples factores intercurrentes. La dificultad añadida que entraña la recogida de los datos en estos pacientes, muchos de los cuales fueron diagnosticados hace más de 15 años, así como la pérdida en el número pacientes a lo largo del estudio son otras limitaciones importantes.

Al no haberse realizado la respuesta vacunal tras primovacunación, no podemos saber si los pacientes que actualmente no tienen títulos protectores, es porque no hicieron respuesta o aunque ésta fue correcta, con el tiempo y debido a su infección crónica por el VIH se ha producido una pérdida de anticuerpos protectores.

Otra limitación importante es que los resultados positivos de serología no pueden diferenciar entre la seroprotección postvacunal y la de la enfermedad natural, igualmente ante resultados positivos no se puede diferenciar si el niño ha

recibido una o más dosis de la vacuna. Estas limitaciones son comunes a los estudios de esta naturaleza, y se considera internacionalmente que no invalidan los resultados obtenidos.

No en todos los centros se ha podido realizar la serología a todos los antígenos vacunales por limitaciones en la financiación. En muchos casos, los médicos participantes han tenido dificultades en la realización de algunas serologías, debido a que algunas tenían que ser remitidas a un centro de referencia con el consiguiente incremento del gasto económico y limitación de dichas pruebas por parte de los hospitales.

La comparación de resultados es muy limitada, debido a las importantes diferencias en cuanto a las vacunas administradas, vacunación previa, intervalos entre dosis, parámetros inmunológicos del huésped, diferente impacto sobre el sistema inmune según el tiempo de inicio del TARGA..., todo ello complica el poder realizar predicciones sobre la respuesta inmune que se puedan generalizar.

Otra limitación en la generalización de los hallazgos, es el hecho de que en general los pacientes están desde hace tiempo bajo tratamiento con TARGA, por lo que la mayoría presentan recuperación inmune, tienen una buena situación inmunológica y en muchos de los casos han sufrido revacunaciones periódicas. Estas circunstancias no suelen estar presentes en muchas cohortes de pacientes infectados de países con baja renta, aunque sí nos pueden ser comparables con otros estudios de las cohortes de transmisión históricas.

No se ha contado con un grupo control de niños y adolescentes no infectados por el VIH, para poder comparar cobertura vacunal con la población de niños sanos.

No disponemos de guías de actuación uniformes en cuanto a la vacunación y aunque nos basamos en recomendaciones de sociedades científicas nacionales (SEIP) e internacionales (PENTA), puede haber diferencias en los planes de actuación. Al ser un estudio multicéntrico, realizado entre diversos hospitales de la CM, la metodología de actuación de los diferentes profesionales médicos que atienden a estos niños, aún siguiendo guías similares, puede diferir entre centros, lo que también dificulta el poder comparar los datos.

La mayoría de los valores de referencia de la OMS sobre seroprotección en niños están basados en pacientes sanos, y no en pacientes con patología crónica y que pueden estar inmunodeprimidos, como en nuestro caso. Por ello a pesar de considerar unos dinteles protectores, es posible que la protección real considerada frente a la enfermedad en estos pacientes sea subóptima.

ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE LOS RESULTADOS

La mayoría de las infecciones pediátricas por VIH-1 se adquieren por transmisión vertical⁽¹⁸⁾⁽¹¹⁾, al igual que observamos en nuestro estudio donde más del 90% de los niños de la muestra adquirieron la infección por TV. En los últimos años, la mayor parte de los nuevos diagnósticos son de niños de procedencia extranjera⁽¹⁶⁾; en nuestro estudio hasta un 20% de los niños son extranjeros (de Guinea Ecuatorial, mayoritariamente).

Incluso en la actualidad, que disponemos de TAR muy efectivos, los niños infectados por el VIH presentan un mayor riesgo de padecer complicaciones por enfermedades inmunoprevenibles que los niños no infectados^(72,93). La cobertura vacunal es subóptima, como se ha descrito en muchos estudios^(11,94-96), la duración

de la protección es inferior a la de niños sanos^(97,98), e incluso responden peor a los recuerdos o “booster” de inmunización.

A pesar de una respuesta inicial adecuada a la vacunación, pueden con el tiempo y debido a la inmunosupresión crónica que condiciona el VIH, perder los anticuerpos protectores. Según avanza la infección por el VIH, se produce un descenso en el número de linfocitos CD4 y sufren un deterioro de su función. Aunque el TARGA ayuda a la recuperación inmune, hay que considerar que no va a restaurar por completo la funcionalidad inmunológica y que individuos en tratamiento pueden presentar una menor respuesta a infecciones o a la administración de antígenos vacunales. Cuando el TARGA se inicia durante la primoinfección, puede producir la supresión viral, y reestablecer el número de CD4 y células B en sangre. El TARGA debe iniciarse lo más precozmente posible tras el nacimiento en niños con TV por VIH. Este inicio precoz se asocia a un desarrollo normal de las células T y preservación de la funcionalidad de las células B⁽⁹⁸⁾, su inicio antes de las vacunaciones de rutina puede mejorar la funcionalidad inmune, preservar las células B de memoria y producir una mejor respuesta a las vacunas, aunque esta recuperación de linfocitos B y T no se asocia necesariamente con el desarrollo de respuesta protectora ni la duración de la misma⁽⁹⁸⁾. Como demostró el estudio de Pensieroso, que comparaba respuesta vacunal en niños que iniciaban TARGA con diferentes edades, los niños infectados que iniciaban TARGA precoz, presentaban niveles de inmunidad casi similares a los de los niños no infectados⁽⁴⁷⁾. En nuestro estudio la protección frente a las diversas vacunas en niños infectados por el VIH no es óptima, y claramente es inferior a los datos de población no infectada extraídos de la literatura^(99,100); a pesar de tener una alta proporción de pacientes en TARGA (93,5% de la muestra al inicio y el 100% al finalizar el estudio).

Con estos datos podríamos suponer que la respuesta a las vacunas en nuestra muestra debería estar conservada, pero no es así. Hay que tener en cuenta que no todos los niños recibieron TARGA desde el nacimiento (aunque un 54% de ellos iniciaron el tratamiento durante los 3 primeros meses de vida) y que muchos de ellos son pacientes politratados, que en muchas ocasiones han recibido más de un régimen antirretroviral, algunos de ellos subóptimos.

Aunque el valor de linfocitos CD4, que es un excelente marcador del estado inmunológico en los niños VIH, sea normal, su funcionalidad puede estar dañada de forma irreversible ocasionando una respuesta inadecuada a las vacunas, respondiendo con títulos bajos en primovacunación y con pérdida de células de memoria⁽⁸⁾. Nuestro estudio, está en su mayoría compuesto por pacientes con buena situación inmunológica; así solo 30% se incluyen en categoría clínica C o estadio inmunológico 3, del CDC y presentan recuentos altos de linfocitos CD4 (mediana del valor absoluto CD4: 794 cel/mcl), incluso hasta un 82% de los niños presentan valores de CD4 ≥ 500 cel/mcl y mediana de nadir de linfocitos CD4 de 15%. A pesar de esta “buena” situación inmune basal, la respuesta a la vacunación de nuestros niños es subóptima, como se comprueba en otros estudios europeos^(9,11,12,96). El porcentaje de linfocitos CD8 aumenta con la edad, aunque no en el mismo grado que el descenso de porcentaje de CD4. A pesar de que se ha reconocido la importancia de los linfocitos CD8 en el control de la infección por el VIH, hay pocos estudios sobre su valor pronóstico⁽³⁸⁾. Por todo ello parece claro, que es más importante la calidad en la respuesta de linfocitos CD4 y CD8 que su cantidad, tanto en el control viral como en la respuesta a las vacunas⁽¹⁰¹⁾. Estudios realizados en la población general sugieren que la inversión del cociente CD4/CD8, característica de la infección por el VIH sin tratamiento, es un marcador pronóstico de inmunosenescencia y un

predictor independiente de mortalidad^(102,103). Aunque se ha descrito que muchos pacientes no llegarán a normalizar el cociente tras el inicio de TAR, sigue sin estar claro cuál es su significado biológico y relevancia clínica en estos pacientes. La inversión del cociente se ha asociado a una disminución en la proporción de linfocitos T naïve⁽¹⁰⁴⁾, que puede alterar la respuesta inmune en los niños. Nuestros pacientes, han presentado durante todo el estudio valores altos de porcentaje de linfocitos CD8, con una mediana del 35%; y aunque en la primera visita al hospital el cociente CD4/CD8 estaba invertido (mediana del cociente: 0,75), según va avanzando el estudio se aprecia la recuperación inmune de los niños, y la positivización del cociente, con evolución de la mediana del cociente CD4/CD8: 1º estudio: 1,04; 2º estudio 1,02; 3º estudio: 1,22. Como veremos más adelante, hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el cociente CD4/CD8 invertido (<1) y la peor respuesta vacunal a ciertas vacunas.

En general, las vacunas son bien toleradas en niños VIH y confieren protección. Aunque pueden ocasionar elevaciones temporales de la carga viral, no existe evidencia de que produzcan deterioro inmunológico ni progresión de la enfermedad^(105,106). Nosotros no hemos encontrado ninguna alteración mantenida de la CV tras vacunación, aunque en algunos casos sí hemos confirmado elevaciones transitorias que se normalizaban en los siguientes controles.

No hemos encontrado asociación entre la respuesta a las vacunas y el estado nutricional antropométrico ni los parámetros bioquímicos de nutrición. Tampoco entre la situación inmunológica, valorada mediante determinación de inmunoglobulinas séricas y poblaciones linfocitarias, y la protección frente a los antígenos vacunales estudiados.

La cobertura vacunal en niños con enfermedades crónicas, ha sido estudiada en pocos trabajos. Un punto importante de este estudio, es que se ha considerado a los niños infectados por el VIH en su conjunto, analizando las vacunas más frecuentes en este grupo y no una vacuna aislada, como en la mayoría de los estudios previos⁽¹⁰⁷⁻¹¹¹⁾.

Vamos ahora a analizar los datos por separado respecto a cada vacuna.

Sarampión

La vacunación frente a la triple vírica, es una vacuna segura en pacientes sin inmunodepresión, e induce una seroconversión frente al sarampión de alrededor del 95% tras primovacunación, pero debido a la importancia de la gravedad clínica de la enfermedad se refuerza con una 2ª dosis que protege a un 90% de los sujetos restantes que quedan susceptibles, con lo que sólo un 0,5% de los vacunados quedarán no inmunes.

Muchos estudios previos han demostrado una respuesta alterada tras la vacunación frente a sarampión en niños infectados por el VIH. En general, la respuesta a la vacuna está disminuida y los anticuerpos duran menos tiempo que en los niños no infectados por el virus⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾, e incluso presentan peor respuesta tras revacunación^(113,116).

La respuesta a la vacunación frente a sarampión es muy variable entre los diferentes estudios, con una seroprotección que varía entre un 25-88%^(45,46,113-115,117,118) de los vacunados. Nuestra tasa inicial de seroprotección es de un 52% de los niños estudiados, similar a otros estudios publicados⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾, como en el de Abzug et al. que presenta la misma proporción de niños protegidos frente a sarampión (52%) y datos similares postvacunación (89% de los niños con

anticuerpos protectores a las 8 semanas postvacunación y persistencia de positividad en el 80% a las 80 semanas)⁽¹²²⁾. La mitad de los niños de nuestra cohorte no están protegidos frente al sarampión y están en riesgo de adquirir la enfermedad. En nuestro estudio, aunque la respuesta a la 1ª revacunación fue de un 73%, algo inferior a la encontrada en otros estudios que presentan tasas superiores al 80%⁽¹²³⁾, aumenta hasta el 86% tras la 2ª revacunación.

Al igual que en trabajos similares⁽¹²⁴⁾, no hemos encontrado diferencias entre niveles protectores de anticuerpos frente a sarampión tras revacunación en los niños con y sin antecedentes de vacunación previa confirmada. No hemos encontrado asociación significativa entre la respuesta a la vacunación y los diferentes parámetros nutricionales estudiados.

Aunque algunas publicaciones relacionan el tener niveles bajos de linfocitos CD4 con una peor respuesta a la vacunación⁽¹²⁵⁾, nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta favorable a la vacunación y el nivel de linfocitos CD4 (valor absoluto o porcentaje) en el momento de la vacunación, como tampoco se ha visto en otros estudios^(45,46,121,124). Aunque sí hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre presentar el cociente CD4/CD8 invertido (<1) y una escasa respuesta de anticuerpos (como se puede ver en la Figura 28a). Así mismo, hemos encontrado asociación estadísticamente significativa, entre presentar un nadir de CD4 $<15\%$ y mala respuesta vacunal.

En un artículo de Abzug, publicado en The Journal of Infectious Diseases en el 2012⁽¹²²⁾, encuentran asociación entre la respuesta favorable a vacunación y la supresión de la CV. Nosotros, no hemos encontrado esta asociación, al igual que comunican otros autores⁽¹²⁴⁾. Como se ha comentado anteriormente, la

revacunación de estos niños con supresión viral y tras reconstitución inmune con TARGA puede mejorar las tasas de seroprotección de forma importante (64-90%)(⁴⁶). Nosotros hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa, entre la peor respuesta a vacunación frente a sarampión y el inicio del TARGA tardío (con >12 meses de edad).

Este año, se ha publicado un estudio matemático, con objeto de estudiar si es posible controlar la infección por el sarampión mediante mayor implementación de la inmunización (boosters periódicos); concluyendo que en países con alta endemicidad, sí puede ser útil para controlar la transmisión de la enfermedad. Las estrategias de vacunación deberán individualizarse según el país y la cobertura que presente frente a dicha enfermedad(¹²⁶).

En nuestro contexto, en el que la mitad de los niños no están protegidos, se debería recomendar vacunaciones adicionales frente al sarampión, para disminuir el riesgo de infección tanto a nivel individual (mediante boosters) como a nivel de la comunidad (mediante el efecto de inmunidad de rebaño).

Rubéola

La vacunación frente a la rubéola, ha hecho que la enfermedad sea excepcional en la actualidad en países con amplia cobertura vacunal como es España. Extraordinariamente inmunógena, efectiva y con escasa reactogenicidad. Está incluida en todos los calendarios vacunales sistemáticos a nivel mundial. Tras la 1ª dosis hasta un 98% de los vacunados presentan seroconversión. Varios estudios muestran tasas de seroprotección frente a la rubéola muy altas, cercanas al 100%(^{124,127}), como en un estudio finlandés del 2007(¹²⁸).

La duración de la respuesta es también variable, se describe persistencias del 37% de seroconversión a los 2-3 años de la vacunación, y hasta un 71% de estos pacientes la mantenían a los 5-6 años de la vacunación⁽¹¹⁹⁾, otros estudios describen descensos del nivel de anticuerpos protectores respecto a los títulos basales del 11%⁽¹²⁹⁾-21%⁽¹²⁷⁾.

En nuestra muestra, un 67% de los niños presentaban anticuerpos basales protectores frente a la rubéola, y tras la revacunación este porcentaje se incrementó al 70%. Como en otros estudios, no hemos observado cambios significativos a nivel inmuno-virológico en los pacientes vacunados⁽¹²⁸⁾ ni en relación con el estado nutricional. Pero al igual que con el sarampión, sí hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la escasa respuesta a anticuerpos protectores y un cociente CD4/CD8 bajo (Ver Figura 28b).

Implementar la vacunación frente a rubéola en estos pacientes, cobra aún mayor importancia en las mujeres (en nuestra muestra, un 62% son mujeres), ya que la revacunación de las adolescentes no protegidas, y en edad reproductiva, puede disminuir el riesgo de infección congénita.

Parotiditis

Las tasas de seroprotección frente a parotiditis se sitúan entre el 80-100% de los pacientes vacunados. Hay pocos estudios de eficacia vacunal frente a parotiditis en niños infectados por el VIH, pero se han reportado respuestas muy bajas frente a la vacunación. En un estudio español, únicamente un 25% de los niños VIH presentaban anticuerpos protectores, frente al 77% del grupo control a los 2-3 años de la vacunación; la inmunidad se mantenía hasta en un 57% de los pacientes a los 5-6 años⁽¹¹⁹⁾. Hay algunos estudios en pacientes adultos infectados

por el VIH con tasas de protección frente a rubéola y parotiditis muy altas, aunque este hecho seguramente se relaciona con la vacunación de estos individuos antes de la adquisición del VIH, estando su inmunidad frente a estas infecciones conservada⁽¹³⁰⁾. Nuestros datos muestran valores de seroprotección intermedios, un 47% de los niños estudiados en el momento basal presentaban anticuerpos frente a parotiditis. Tras la revacunación, las cifras aumentan hasta el 71% protección.

Varicela

En Europa, las recomendaciones de vacunación frente a varicela difieren según cada país^(131,132). Se ha demostrado que la inmunogenicidad de la vacuna en niños sanos es alta; 80-85% frente a cualquier forma de enfermedad y >95% frente a enfermedad grave^(133,134).

La protección que confiere la respuesta humoral es escasa y la respuesta celular parece ser más efectiva⁽¹³⁵⁾. La infección primaria por el virus produce una proliferación de linfocitos CD4 y CD8 específicos frente a glucoproteínas de la superficie del virus, es por eso que pacientes con inmunodeficiencia celular son más propensos a la infección, como se ha visto en estudios en niños oncológicos⁽¹³⁶⁾. Los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de infección grave por varicela y hasta 15 veces más que la población general de padecer herpes zoster⁽¹³⁷⁾. Hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de infección previa por varicela y el presentar serología positiva. En nuestro estudio casi un 30% de los pacientes tenían reflejado en las historias clínicas, que habían padecido varicela y de ellos, un 25% episodios de varicela o

herpes zóster de repetición. Vacunar a estos niños antes de que su sistema inmune se deteriore, se asocia a menor tasa de reactivación del virus de varicela⁽¹³⁷⁾.

La mayoría de los niños de nuestra serie, no fueron vacunados de pequeños frente a la varicela, ya que al tratarse de una vacuna de virus vivos no estaba recomendada en estos pacientes hasta hace unos años. En estudios realizados en inmunodeprimidos, se demuestra una menor eficacia de la vacuna que en individuos sanos; a pesar de lo cual, parece ser segura en niños sin inmunodepresión severa, y ya se incluye en muchos de los calendarios de vacunación europeos; estando indicada la vacunación con 2 dosis, en niños VIH mayores de 12 meses en estadios clínicos del CDC: N, A o B, con $CD4 \geq 15\%$ y no inmunes frente a varicela⁽⁷⁾. La vacuna ha demostrado ser efectiva en la prevención de varicela y herpes zoster en niños infectados por el VIH por TV⁽¹³⁸⁾.

Aunque algunos estudios reflejan una escasa respuesta serológica tras vacunación frente a varicela en niños infectados por el VIH, como en la cohorte de niños de Amsterdam, con un 33% de respuesta tras 1ª dosis de vacuna; la respuesta a la 2ª dosis suele aumentar hasta el 60%⁽¹⁰⁷⁾. Este porcentaje se semeja a otros estudios encontrados en la literatura^(93,139,140). Algunos realizados con pacientes con TARGA muestran cifras de seroprotección algo superiores, entre 80-95%^(132,140-142). En nuestro estudio, tenemos tasas intermedias. De los niños de nuestra cohorte, estaban protegidos frente a varicela un 71%. Tras la revacunación, este porcentaje aumentó al 76% (en el 2º estudio) y hasta un 90% tras la 2ª revacunación (en el 3º estudio). Aunque este aumento hay que tomarlo con cautela, debido a que el porcentaje de niños revacunados es muy escaso (21 pacientes en la 1ª revacunación, 17% del total, y solo 6 niños, 5%, en la 2ª revacunación), debe

hacernos pensar que pueden ser necesarias dosis de refuerzo para alcanzar mejores tasas de seroprotección en estos niños.

No hemos encontrado asociación al analizar la respuesta vacunal con los niveles de linfocitos CD4 o CD8; el cociente CD4/CD8 en el momento de la vacunación; con la CV o el estado nutricional de los pacientes, aunque sí encontramos una asociación estadísticamente significativa entre presentar categoría clínica C o inmunológica 3, con una peor respuesta vacunal.

Aunque la efectividad global de esta vacuna es alta, disminuye con el tiempo: 97% en el primer año tras vacunación, 86% en el segundo y 81% a los 7-8 años de la vacunación^(143,144). En un estudio entre niños infectados por el VIH entre 1-8 años de edad, se comprobó que menos del 50% presentaban niveles de anticuerpos protectores tras 1 año de la vacunación⁽¹⁴⁰⁾. Esta pérdida progresiva de anticuerpos, puede mitigarse con la realización de serologías periódicas para valorar la necesidad de la administración de dosis de recuerdo⁽¹⁴⁵⁾.

Difteria

Entre el 95-100% de los niños vacunados con 4 dosis de DTP alcanzan concentraciones séricas suficientes de anticuerpos para asegurar la protección frente a la difteria. La inmunidad adquirida persiste elevada durante al menos 5 años y disminuye de forma progresiva hasta los 10 años.

La respuesta serológica a difteria es menor en niños infectados por el VIH que en niños sanos, pudiendo variar ampliamente según los estudios del 18-76%^(146,147). Demostramos una protección del 50% de los niños estudiados. Tras la revacunación, estos porcentajes aumentan al 55% y 73%, respectivamente tras 1ª y 2ª dosis booster.

Hemos encontrado una fuerte asociación entre escasa respuesta de anticuerpos protectores frente a difteria y la inversión del cociente CD4/CD8 (Ver Figura 28d). No se han encontrado otras asociaciones significativas con el resto de parámetros estudiados.

Tétanos

Es una vacuna muy inmunógena, tras la 1ª dosis las tasas de anticuerpos no son suficientes para alcanzar la protección, pero ascienden al 90% tras la 2ª dosis y 98% tras la 3ª dosis. La efectividad global es muy elevada, cercana al 100%⁽¹⁴⁶⁾.

El número de dosis de recuerdo necesarias de vacuna de tétanos, así como el tiempo que tardan en inducir protección está en debate y no hay una pauta establecida⁽¹⁴⁸⁾. La duración de la inmunidad depende de varios factores: la edad de la inmunización, el número de dosis e intervalo entre las mismas y el estado inmunitario del receptor, entre otros. Aunque la duración exacta de la inmunidad es desconocida, en varios estudios se ha demostrado que persiste al menos 20-25 años.

En nuestro estudio, la respuesta vacunal basal frente a tétanos fue de un 70%, similar a la encontrada por otros autores^(9,45,149). Hay mucha discrepancia entre estudios, algunos presentan niveles muy bajos de protección en sus series, 8⁽⁹⁷⁾-35%⁽¹²³⁾ y otros presentan niveles cercanos al 100%⁽¹¹⁹⁾.

Como se aprecia en otros trabajos⁽¹⁴⁹⁾, la respuesta aumenta tras revacunación. En nuestra serie encontramos que el porcentaje de niños con anticuerpos positivos frente al tétanos aumenta hasta el 92% tras la 2ª revacunación; y también encontramos una asociación estadísticamente significativa entre presentar serología positiva frente a tétanos en el 2º estudio y

haber recibido revacunación con un booster de DTP. Según estos datos, estaría recomendado realizar revacunación para aumentar las tasas de protección de estos niños; como se recomienda en un artículo publicado en el 2013, en el que demuestran que la exposición repetida a un antígeno colabora a que se mantenga una respuesta inmune antígeno-específica más duradera⁽¹⁵⁰⁾.

Por último, encontramos asociación estadísticamente significativa entre presentar una buena respuesta de anticuerpos frente al tétanos y presentar un cociente CD4/CD8 >1 (Ver Figura 28c).

No hemos encontrado ninguna otra diferencia que sea significativa, entre la serología frente al tétanos y el estado nutricional o inmunoviológico del paciente, y tampoco en relación con el TAR recibido.

Tos ferina

Aunque la eficacia de la vacuna se sitúa entre el 84-100%, la duración de la protección es transitoria⁽¹⁵¹⁾. Es frecuente encontrar en la literatura datos sobre la baja persistencia de anticuerpos tras la vacunación frente a tos ferina en los niños con VIH, con tasas alrededor del 20-30%⁽¹⁵²⁾, así como evidencia de que estos niños responden peor que pacientes similares no infectados⁽¹⁵³⁾. Datos del Grupo de Ensayo Clínico Estadounidense de SIDA Pediátrico (US Pediatric AIDS Clinical Trials Group, PACTG), con una cohorte multicéntrica de niños en tratamiento estable con TARGA, indican que la respuesta de anticuerpos tras el booster frente a *Pertussis* es relativamente baja a pesar de 4 dosis previas de primovacunación, y la inmunidad dura menos tiempo que en los niños no infectados⁽¹⁵⁴⁾. Nuestro estudio muestra igualmente niveles muy bajos de protección, sólo un 27% de los pacientes de la muestra presentaban niveles protectores frente a tos ferina. Aunque en

nuestro estudio, la respuesta a las dosis de recuerdo han sido bajas, se ha visto un aumento de la respuesta hasta el 45% tras el 1º booster y del 50% tras la 2ª revacunación.

Son escasos los estudios sobre la vacunación frente a la tos ferina, los datos disponibles en niños infectados por VIH relacionan una mejor respuesta de anticuerpos en pacientes infectados que presentan CV suprimida y valores altos de CD4^(153,154). Nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas a este respecto.

No se ha determinado con certeza la duración de la inmunidad con la vacuna DTPa pediátrica, y aunque parece durar entre 5-10 años. Esto puede ocasionar que los adolescentes y adultos jóvenes, en los que la protección frente a tos ferina puede estar disminuida, sean una importante fuente de contagio para personas susceptibles a la infección como neonatos y niños pequeños⁽⁵²⁾. Por ello, y cada vez más, se están fomentando la realización de dosis de recuerdo en determinados grupos de edad, como en los adolescentes (dosis ya instaurada en muchos países de Europa) o con la estrategia “nido” en embarazadas y su grupo familiar, para evitar el contagio del recién nacido.

VHA

La vacuna frente al VHA presenta altas tasas de seroprotección tras la 1ª dosis, con niveles de anticuerpos anti-VHA protectores superiores al 90%, 1 mes postvacunación, y próximo al 100% tras el refuerzo ^(54-57,100).

La mayoría de los estudios realizados en pacientes VIH con la vacuna frente VHA demuestran, una buena seguridad y duración de la respuesta, incluso en pacientes inmunodeprimidos⁽¹⁰⁾. Su administración no altera la evolución de la

enfermedad y aunque puede haber aumentos transitorios de la CV⁽¹⁵⁵⁾, nosotros no hemos hallado alteraciones estadísticamente significativas en cuanto a la CV de nuestros pacientes.

En relación a la eficacia en pacientes inmunocomprometidos, hay estudios con resultados contradictorios. En algunos se demuestra que los pacientes infectados por el VIH, al igual que otros pacientes inmunodeprimidos, pueden presentar una respuesta vacunal menor^(53,156), aunque la mayoría de ellos se llevaron a cabo antes de la era del TARGA^(155,157). Otros estudios demuestran buena respuesta inmune⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾, algunos incluso con respuestas cercanas al 100%^(161,162). En el 2009 se realizó un análisis epidemiológico, en niños entre 1-19 años infectados por VIH en la Comunidad de Madrid, que demostró una baja prevalencia de anticuerpos frente VHA (12,4%), lo que indica que la mayoría de los niños y adolescentes con VIH son susceptibles a la infección natural por el VHA, con el consiguiente riesgo de enfermedad sintomática. Nuestros hallazgos, muestran un nivel de protección bastante más elevado pero aún así bajo, con un 45% de respuesta en el estudio basal.

Hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre haber recibido la vacunación completa frente al VHA y presentar serología positiva en el estudio basal. Esta respuesta aumentaba al 71% tras revacunación. Así mismo, hemos hallado una asociación estadísticamente significativa entre haber recibido revacunación frente al VHA y presentar serología positiva en el estudio postvacunación.

La mayoría de los estudios relacionan la seroprotección con presentar en el momento de la vacunación valores altos de porcentaje de CD4⁽¹⁶³⁾, CV indetectable^(109,164-166), nadir de CD4 >200 cel/mm³^(60,157), bajo porcentaje de

CD8⁽¹⁶⁷⁾ o con un mayor cociente CD4/CD8⁽¹⁶⁰⁾. En nuestro estudio sólo hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre tener un porcentaje de CD4 $\geq 15\%$ en el momento de la vacunación y una mejor respuesta serológica frente al VHA, no hemos encontrado diferencias en cuanto a el cociente CD4/CD8 (Ver Figura 28e); ni diferencias respecto a la CV, posiblemente por el alto porcentaje de pacientes que tenemos con CV indetectable. Tampoco hemos encontrado asociación entre la respuesta vacunal y el estado nutricional. En cuanto al tratamiento, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre una peor respuesta serológica y no recibir TAR.

En cuanto a la duración de la inmunidad, la estimación de la persistencia de anticuerpos derivados de distintos modelos indica que los niveles protectores de anticuerpos pueden estar presentes al menos 10-20 años^(58,168,169). En un artículo publicado en 2015 para valorar persistencia de anticuerpos frente al VHA en niños VIH, encuentran que un 21% de los niños vacunados habían perdido la inmunidad a los 7 años de la vacunación, de ahí la importancia de monitorizar serológicamente a estos niños para revacunarlos si lo precisan⁽¹⁷⁰⁾.

Como en el caso de otras vacunas, no está claro si es mejor aumentar el número de dosis o administrar dosis de refuerzo para implementar la cobertura vacunal. En un estudio con la pauta habitual de vacunación de dos dosis separadas un mes se objetivó títulos bajos de anticuerpos y persistencia limitada de éstos en 235 niños infectados por VIH con tratamiento TARGA efectivo, y se encontró que una tercera dosis era segura y producía mayores títulos de anticuerpos⁽¹⁶⁴⁾. Otros estudios recomiendan dosis dobles de vacunación en pacientes infectados por VIH, como en el caso del estudio de Neilsen de 1997⁽⁵⁶⁾. En nuestro estudio se dejaba a decisión del médico el revacunar con 1 booster o administrar 2 dosis completas de

vacuna. Se revacunó a 34 pacientes en la 1ª revacunación (15 con una única dosis y 19 con 2 dosis) y 9 niños en la 2ª revacunación (7 con 1 dosis y 2 con 2 dosis). Al analizar la respuesta vacunal frente al número de dosis administradas, no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa; al igual que en otros estudios⁽¹⁶⁰⁾.

Nuestros datos, a pesar de ser mejores que los descritos hace unos años en la cohorte de Madrid⁽¹⁰⁾, muestran aún una baja seroprotección de los niños infectados por VIH de nuestra comunidad y justificarían la necesidad de plantear una política de revacunación en estos pacientes, especialmente en los adolescentes, por ser el grupo con mayor riesgo de infección sintomática por VHA.

VHB

La hepatitis B tiene una mayor prevalencia en pacientes infectados por el VIH que en el resto de la población. Aunque las cifras en niños son bastante inferiores, múltiples estudios describen tasas de coinfección en adultos que rondan el 5-8%^(10,163,171-173).

Tras 3 dosis, la vacuna induce respuesta en 95-99% de los niños y adolescentes vacunados⁽⁶¹⁾. La infección por el VIH se asocia a una respuesta de anticuerpos frente a la vacunación con el VHB muy variable, aunque generalmente inferior a la personas sanas, se describen tasas de seroprotección del 25%^(108,174-176) al 71%^(177,178) según estudios, y puede aumentar hasta un 80% tras booster^(179,180). En 2009, se realizó un análisis epidemiológico en la CM en niños de 1-19 años infectados por el VIH⁽¹⁰⁾, donde se encontró una prevalencia de anticuerpos protectores frente VHB en esta población del 16,5%. Estas tasas difieren mucho con las que hemos encontrado en nuestro estudio, donde la mitad

de los niños estaban protegidos basalmente, con niveles de anticuerpos ≥ 10 mUI/ml. Seguramente, esto es debido a que en los últimos años se ha fomentado la vacunación de estos niños y muchos han sido revacunados para lograr la seroprotección, y aunque todavía las cifras de protección no son similares a las de los niños sanos, el objetivo es mejorarlo.

Los valores de anticuerpos inducidos por la vacuna van descendiendo con el tiempo, aunque su duración difiere mucho según autores^(49,61,173) (24% de seroprotección a los 5,5 años⁽¹⁷⁴⁾, 45% a los 8 años⁽¹⁸¹⁾, 1% tras casi 10 años tras vacunación⁽¹⁷⁵⁾).

En muchos estudios se ha hallado una clara asociación, entre la respuesta a la vacunación y el recuento de CD4 de los pacientes^(108,173), asociándose el nivel bajo de linfocitos CD4 en el momento de la vacunación (CD4 <200cel/mcl) con una peor respuesta vacunal. Así mismo se ha asociado una peor respuesta con un bajo nivel nadir de CD4 y con alta carga viral^(175,180-184). En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nivel de CD4 ni al cociente CD4/CD8 (Ver Figura 28f), seguramente debido a que la mayoría de los niños de nuestra serie no presentan inmunosupresión grave. Sí hemos encontrado asociación significativa con el valor de la CV, mostrando los pacientes con supresión viral, más frecuentemente, títulos protectores frente a la HB. No hemos evidenciado que la vacunación tenga un impacto significativo sobre la CV, como en otros estudios en los que se observa un aumento transitorio, aunque no significativo, de la CV-VIH tras la vacunación ^(130,163,173).

Tampoco hemos encontrado asociación entre el estado nutricional de los niños con la respuesta vacunal, al contrario de lo descrito por Irungu et al.⁽¹⁷⁷⁾, que

describe el bajo IMC como predictor de escasa respuesta a revacunación, aunque al haberse desarrollado en Kenia puede no ser comparable con nuestra población.

El tratamiento con TAR parece ser un determinante aún de mayor importancia en la respuesta a la vacunación^(47,98). En nuestro estudio, no hemos encontrado asociación entre la respuesta vacunal frente a VHB y el tipo de TAR empleado o el inicio del mismo antes de los 12 meses de edad, aunque sí hemos encontrado que los pacientes que no están en tratamiento presentan peor respuesta vacunal.

Algunas estrategias para aumentar la respuesta de anticuerpos tras vacunación incluyen el administrar dosis mayores de vacuna o mayor número de dosis, aunque en la actualidad no se sabe exactamente la eficacia ya que los estudios muestran respuestas contradictorias. Aunque algunos autores no han demostrado que haya un aumento de la protección tras booster⁽¹⁸⁴⁾, en muchos estudios sí se ha objetivado un aumento en la respuesta vacunal tras incremento de dosis (emplear vacunas de 40mcg), proponiendo en los niños infectados por el VIH el empleo de la dosis de vacuna de adulto⁽¹⁶³⁾ o el aumento del número de dosis de vacunación⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾. Trabajos en sujetos sanos demuestran que aún con niveles de anticuerpos frente al VHB indetectables, muchos años tras la vacunación primaria, al estar en contacto nuevamente con el Ag se desencadena una respuesta de memoria importante. Este hallazgo no debe aplicarse a pacientes inmunodeprimidos⁽¹⁰⁾, en los que se recomienda una dosis de recuerdo para mantener niveles altos de anticuerpos. Aunque valores por encima de 10 mUI/ml se consideran protectores, en estos pacientes la OMS considera recomendables por encima de 100 mUI/ml. Un estudio publicado en 2011 en la revista Vaccine, demostraron que aunque los niveles de anticuerpos frente a VHB descienden con

el tiempo, desde el 95,7% al mes tras vacunación, al 71% a los 3 años, la administración de 1 booster los incrementaba nuevamente y había respuesta de memoria en el 82% de los niños)⁽¹⁷⁹⁾. En nuestro protocolo de actuación, se recomendaba administrar 1 dosis booster si los pacientes presentaban niveles de anticuerpos entre 10-100 mUI/ml y pauta de vacunación completa (con 3 dosis) si presentaban valores inferiores a 10 mUI/ml. Se revacunaron 37 niños en la 1ª revacunación, de los que 13 recibieron una dosis y 24 niños 3 dosis. La revacunación es una práctica frecuente en estos pacientes y habitualmente resulta en la seroconversión. En nuestro estudio se consiguió un aumento global de la protección desde 50 a 63% tras revacunación. A pesar del booster, un cuarto de los pacientes con serología negativa no seroconvertían, un 24% no hacen anticuerpos protectores tras la 1ª revacunación y un 28% tras la 2ª. Al analizar estos pacientes no respondedores separadamente; el 70% de ellos presentaban inversión del cociente CD4/CD8, aunque no hemos podido documentar que la asociación sea estadísticamente significativa.

En pacientes VIH positivos es recomendable realizar serologías tras vacunación^(182,188,189) y posteriormente de forma periódica para evaluar el estado de protección^(173,190). La historia previa de infección o de vacunación frente a una determinada enfermedad, no es una garantía de protección frente a la misma⁽¹⁹¹⁾ y debe ser tenido en cuenta para valorar la necesidad de realizar serología periódicas.

Poliomielitis

La vacunación con 1 dosis produce seroconversión en un 80% de los vacunados y hasta un 100% tras 3 dosis de vacuna, aunque en algunos estudios se

han registrado tasas claramente inferiores (40% en el sur de India y <20% en el norte) que pueden estar relacionadas con el alto nivel de malnutrición de la población⁽¹⁹²⁾. En un estudio en Zimbawe, confirman que los pacientes infectados por el VIH tienen tasas de seroconversión inferiores a los pacientes sanos⁽¹⁹³⁾; mostrando cifras similares a las de nuestra muestra. Así, en el análisis basal de nuestro trabajo, los niños presentaban una seroconversión del 81%, 88% y 67%, respectivamente para polio tipo 1, 2 y 3. Tal como señalan otros autores, también nosotros encontramos tasas inferiores de protección frente al tipo 3, comparado con los tipo 1 y 2^(9,194,195).

Un estudio realizado en Pakistán, que analiza la tasa de seroprotección frente a polio en un grupo de 928 niños, de ellos 50% desnutridos, se documenta una menor seroprevalencia en los que tenían desnutrición (94 vs 85; 87 vs 73% y 83 vs 70%, respectivamente para el virus de polio tipo 1, 2 y 3 entre niños bien y malnutridos). En nuestra serie no hemos encontrado asociación significativa entre la respuesta a polio y el estado nutricional.

Estudios a largo plazo con VPI, demuestran la persistencia de la protección, incluso durante 25 años, y probablemente de por vida. La menor respuesta inmune en niños infectados por el VIH se relaciona con la situación inmunológica, pero los datos son escasos^(62,125). Sin tener en cuenta las dosis recibidas frente a polio, la protección inmune disminuye con el tiempo y tiene menor duración en los niños infectados que en los sanos⁽¹⁹⁶⁾. En nuestro estudio, tras la revacunación, las tasas de protección experimentaron un débil incremento (81 vs 83%, 88 vs 96% y 67 vs 74%, frente a tipo 1, 2 y 3, respectivamente).

La realización de serologías periódicas puede ser de utilidad para valorar la necesidad dosis de recuerdo en estos pacientes, sobre todo si van a viajar a zonas de alta endemicidad.

Meningococo C

La vacuna conjugada de Meningococo C es muy eficaz en la reducción de la incidencia de enfermedad, con niveles de anticuerpos protectores en el casi 99% tras la segunda dosis y 100% tras la tercera, aunque parece que el nivel de anticuerpos decae de forma importante con el tiempo⁽¹⁹⁷⁾ y en función de la edad⁽¹⁹⁸⁾.

Muy pocos estudios se han realizado en pacientes infectados por el VIH. Parece clara la menor respuesta a la vacunación en pacientes VIH que en sanos (72% vs 100% tras 1ª dosis de vacuna, respectivamente), como se puede ver en el estudio de Bertolini⁽¹⁹⁹⁾, se encuentran anticuerpos protectores en otro 40% de los no respondedores tras la revacunación con una 2ª dosis. Otro estudio realizado con 21 niños suizos infectados por VIH, demostró que la vacunación con 2 dosis, era segura aunque menos inmunógena que en niños sanos⁽¹¹⁰⁾, parece ser que una alta activación de los linfocitos CD4 en estos niños, con la expresión de CD38, puede producir una peor respuesta vacunal⁽²⁰⁰⁾. En otro artículo de este mismo grupo, que estudió la respuesta bactericida frente a meningococo C tras vacunación en niños infectados, se aprecia que la respuesta a la vacuna, sorprendentemente, es mejor en pacientes que presentaban menor número de CD4 en estadios iniciales de diferenciación (T naïve)⁽²⁰¹⁾.

En nuestro estudio, sólo un 38% de los niños estaban protegidos frente al meningococo (actividad bactericida $\geq 1:8$) y a pesar de revacunación, la protección

sólo aumentó al 43%. Un estudio muy reciente publicado este año, presenta cifras muy parecidas a las nuestras, con solo un 30% de respondedores⁽²⁰²⁾. En este estudio se relacionaba la mejor respuesta a la vacunación, con la CV indetectable, un nadir de CD4 más alto y no haber presentado categoría C, del CDC en ningún momento de la evolución de la infección; nosotros, no hemos encontrado asociación entre la respuesta vacunal al meningococo C y ninguno de los factores estudiados.

Estos resultados, aunque por el escaso número de pacientes analizados deben tomarse con precaución, nos deben hacer pensar que gran parte de nuestra población no está protegida frente a meningococo C y que pueden ser eficaces la implementación de medidas de vacunación para ampliar la cobertura.

DISCUSIONES FINALES

Debido a la elevada incidencia y la mayor severidad de las enfermedades inmunoprevenibles en niños VIH es alta, es esencial protegerlos precozmente con la administración reglada de vacunas disponibles según las recomendaciones actuales⁽²⁰³⁾. La mayoría de las sociedades tanto internacionales como nacionales, recomiendan vacunar a estos niños con el calendario habitual de vacunación con algunas modificaciones^(7,8,72,94,204,205). El poder disponer de estrategias adecuadas para identificar a los pacientes susceptibles de presentar infecciones prevenibles y asegurar una adecuada protección inmune mediante la vacunación es fundamental en esta población⁽⁹⁸⁾.

En Europa están aumentando los casos de VIH pediátrico debido a la inmigración desde países con alta prevalencia⁽¹⁶⁾. En muchas ocasiones son niños con calendarios vacunales incompletos o desconocidos, parcialmente inmunizados,

que pueden haber recibido TAR, y con un sistema inmunitario generalmente deficiente. Estas circunstancias complican su manejo y pueden ocasionar retrasos en la administración de vacunas⁽²⁰⁶⁾, principalmente por falta de certeza sobre su administración. Por ello, el desarrollo de calendarios de vacunación homogéneos y pautas de actuación, sería de gran beneficio para estos niños, ya que evitaría la confusión entre los pediatras sobre cuánto y cuándo vacunar, cuál es el momento preciso o qué dosis administrar.

Las dosis vacunales de refuerzo tras la recuperación inmune por TARGA, son necesarias para mantener una adecuada inmunoprotección. Aunque la respuesta al estímulo antigénico en estos niños sea menor que en sanos, una estimulación antigénica periódica, parece pues razonable, para intentar mantener niveles de protección adecuados y aporta grandes beneficios tanto a nivel individual como de la comunidad.

Coincidiendo con las últimas recomendaciones tanto españolas como europeas sobre vacunación de los niños VIH⁽⁷⁾⁽⁸⁾; nuestros resultados apuntan la importancia de hacer evaluaciones periódicas del estado inmunológico en estos pacientes. Monitorizar de forma continua la seroprotección de niños en riesgo, proporcionaría una información de gran utilidad para valorar la necesidad de dosis de refuerzo y mejor así su protección frente a enfermedades inmunoprevenibles. Un dato importante, es que se ha asociado una mejor tasa de seroprotección⁽⁸⁾ en estos pacientes, si su control y seguimiento vacunal se realiza en centros especializados de VIH pediátricos.

En nuestro estudio encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta de anticuerpos frente a la vacunación y el cociente CD4/CD8, en algunas de la vacunas estudiadas. Los pacientes sin anticuerpos

protectores frente a sarampión, rubéola, tétanos y difteria, mostraban un cociente CD4/CD8 invertido (Ver Figura 28). Esta asociación se mantiene significativa tras ajustarla por edad, sexo y valores de CD4. Este parámetro, por tanto, puede servirnos como factor predictor de respuesta a vacunas, y para valorar qué pacientes se podrían beneficiar de un seguimiento más estrecho.

La evaluación de la respuesta inmunitaria frente a las vacunas, únicamente mediante la medición de anticuerpos puede no ser adecuada. La realización de nuevos estudios con un mayor número de pacientes, y en estas nuevas generaciones de pacientes de TV, que han recibido TARGA efectivo desde el nacimiento, nos pueden permitir encontrar una relación más exacta entre la respuesta vacunal; tanto celular como humoral y otros factores relacionados, como el número de linfocitos CD4, el cociente CD4/CD8, la CV plasmática del VIH, tiempo en TARGA; así como desarrollar herramientas que realmente evalúen la protección frente a enfermedades inmunoprevenibles con vacunas.

VIII.

APLICABILIDAD CLÍNICA Y

APLICACIONES FUTURAS

VIII. APLICABILIDAD CLÍNICA Y APLICACIONES FUTURAS

- Este estudio nos ha servido para desarrollar una base de datos sobre la respuesta vacunal en niños VIH en la CM; muchos de ellos sin acceso a un TAR optimizado en el primer año de vida. Esta herramienta nos permitirá en un futuro analizar este aspecto, incluyendo nuevas variables y ampliar el estudio a todo el país.
- Realizamos una propuesta de *“Protocolo de revacunación para niños infectados por el VIH”*, para intentar incrementar así la cobertura de protección de estos pacientes frente a enfermedades inmunoprevenibles (Anexo 9) que tendrá gran aplicabilidad clínica.
- Actualmente disponemos de nuevas vacunas y eficaces vacunas, por lo que existe por tanto una necesidad evidente de conseguir buena respuesta tras la vacunación. Esto nos ha hecho planificar nuevos estudios en esta población: así hemos comenzado con un nuevo proyecto a nivel europeo, sobre la seroprotección de los niños VIH frente a la vacuna del neumococo, que está guiado por el grupo PENTA; “Estudio internacional y multicéntrico para evaluar la inmunogenicidad y memoria inmune inducida por la vacuna del neumococo conjugada en niños y adolescentes infectados por el VIH”. El proyecto ha sido ya autorizado por el CEIC del Hospital de Referencia y está en trámites de autorización por la AEMPS. El estudio evaluará el efecto de la vacuna de neumococo 13 valente en niños inmunodeprimidos por el VIH, así como la duración de los anticuerpos circulantes.
- Se perfila también de gran interés, realizar nuevos estudios para explorar la respuesta vacunal en infectados por VIH, en las nuevas vacunas frente al papiloma humano, o la recientemente autorizada del meningococo B. La

disponibilidad de nuestra base de datos para ampliar el estudio de respuesta vacunal a la cohorte nacional de niños infectados y el aprovechamiento del protocolo propuesto, aportarán un beneficio añadido a la práctica clínica.

IX.

CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES

1. Confirmamos que los niños infectados por el VIH tienen una respuesta subóptima a las vacunas. Las mayores tasas de anticuerpos protectores, evidenciadas en tres cuartas partes de los niños inmunizados, se observan frente a las vacunas de varicela, el tétanos y la poliomielitis.
2. La respuesta a la mayoría de las vacunas, no se influencia por el estado nutricional de los pacientes infectados por VIH, ni por el número total o porcentaje de CD4 en el momento de la vacunación, ni por el nadir previo de CD4. La excepción a estos hallazgos son:
 - a. Peor respuesta a vacuna del sarampión asociada con un nadir de CD4 <15%
 - b. Mejor respuesta a vacuna frente al VHA asociada con un porcentaje de CD4 >15% en el momento de la vacunación.
 - c. Mejor respuesta a vacuna frente al VHB, asociada con CV del VIH indetectable.
3. Encontramos que la falta de respuesta a vacuna frente al sarampión, está relacionada con el inicio tardío del TARGA; después de los 12 meses de edad. Además en el caso de la vacunación frente al sarampión, VHA y VHB, hemos objetivado que la inmunización en pacientes que no reciben TAR, produce una falta de respuesta a las mismas, independientemente de la edad.
4. El cociente CD4/CD8 conservado, es el mejor determinante de la respuesta vacunal protectora frente a sarampión, rubéola, tétanos y difteria. Por tanto, el cociente CD4/CD8, en el momento de la vacunación, puede ser un

parámetro predictor de pacientes con mayor riesgo de no responder a las vacunas, debiendo realizar en ellos un seguimiento más estrecho.

5. La monitorización periódica de los niveles protectores mediante serologías y la revacunación frente a enfermedades inmunoprevenibles, contribuyen a mejorar la inmunoprotección vacunal en los niños y adolescentes infectados por VIH.
6. Nuestros resultados, aunque con datos limitados, apoyan las recomendaciones actuales de revacunar a los niños infectados por VIH. La revacunación en estos pacientes, previamente vacunados, produce una respuesta de memoria con incremento en el título de anticuerpos. El estímulo antigénico repetido, puede favorecer la persistencia de anticuerpos protectores durante tiempos más prolongados.
7. Este estudio evidencia la conveniencia de establecer recomendaciones vacunales específicas que ayuden a optimizar la vacunación en estos pacientes inmunocomprometidos como las que realizamos. Son necesarios estudios dirigidos que determinen el papel de factores clave, sobre la respuesta a la vacunación en los niños infectados por el VIH .

X.

ÍNDICE DE TABLAS

X. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la infección pediátrica por el VIH, 1994: categorías inmunológicas según el recuento y porcentaje de linfocitos CD4 según la edad.

Tabla 2. Cortes (cut-off) de inmunosupresión severa, en relación con la edad.

Tabla 3. Clasificación clínico-inmunológica de la infección pediátrica por el VIH.

Tabla 4. Indicaciones de inicio de TARGA según las guías PENTA 2015⁽⁴⁴⁾.

Tabla 5. Recomendaciones de inicio de TAR según la SEIP⁽⁷⁾.

Tabla 6. Fármacos más frecuentes en el TAR de niños/adolescentes.

Tabla 7. Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos y tosferina disponibles en España.

Tabla 8. Vacunas frente al VHA y VHB disponibles en España.

Tabla 9. Vacunas frente a la poliomielitis disponibles en España.

Tabla 10. Vacunas frente a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela comercializadas en España.

Tabla 11. Vacunas frente al meningococo disponibles en España.

Tabla 12. Calendario recomendado de vacunación y dosis de refuerzo en niños infectados por el VIH⁽⁸⁾.

Tabla 13. Valores de normalidad de las analíticas realizadas.

Tabla 14. Dosis vacunales recomendadas por edades para considerar correcta la vacunación.

Tabla 15. Países de procedencia de los niños de la serie.

Tabla 16. Antecedentes de infecciones previas por enfermedades inmunoprevenibles.

Tabla 17. Número de dosis administradas en la 1ª revacunación (los porcentajes son de cada vacunación).

Tabla 18. Número de niños vacunados en la 2ª revacunación y número de dosis administradas frente a cada vacuna.

Tabla 19. Características de la población en los diferentes momentos del estudio.

Tabla 20. Respuesta serológica a las diversas vacunas en los diferentes momentos del estudio.

Tabla 21. Respuesta serológica a los diferentes antígenos vacunales en relación con diferentes parámetros estudiados (en rojo las p estadísticamente significativas).

Tabla 22. Análisis estadístico entre seroprotección frente a sarampión y vacunación previa/nº de dosis.

Tabla 23. Análisis estadístico entre la vacunación frente a sarampión con edad al diagnóstico, nadir CD4 y linfocitos CD4 en el momento de la vacunación.

Tabla 24. Análisis estadístico entre seroprotección frente a varicela y vacunación previa, infección pasada y nº de dosis de vacuna.

Tabla 25. Análisis estadístico entre seroprotección frente a DTP y vacunación previa.

Tabla 26. Análisis estadístico entre seroprotección frente a VHA y vacunación previa, infección pasada y nº de dosis de vacuna.

Tabla 27. Análisis estadístico entre seroprotección frente a VHB y vacunación previa y nº de dosis de vacuna.

Tabla 1. Clasificación de la infección pediátrica por el VIH, 1994: categorías inmunológicas según el recuento y porcentaje de linfocitos CD4 según la edad.

EDAD	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS	Nº/µL	%	Nº/µL	%	Nº/µL	%
1. Sin inmunosupresión	≥ 1500	≥ 25%	≥ 1000	≥ 25%	≥ 500	≥ 25%
2. Inmunosupresión moderada	750-1499	15-24%	500-999	15-24%	200-499	15-24%
3. Inmunosupresión grave	<750	<15%	<500	<15%	<200	<15%

Tabla 2. Cortes (cut-off) de inmunosupresión severa, en relación con la edad.

EDAD	Niveles CD4 (cel/µL)	CD4%
< 1 año	< 750	15
1-5 años	< 500	15
>5 años	< 200	15

Tabla 3. Clasificación clínico-inmunológica de la infección pediátrica por el VIH.

CATEGORIAS CLÍNICAS INMUNOLÓGICAS	Asintomático (N)	Síntomas Leves (A)	Síntomas moderados(B)	Síntomas Graves(C)
1. Sin inmunosupresión	N1	A1	B1	C1
2. Inmunosupresión moderada	N2	A2	B2	C2
3. Inmunosup. grave	N3	A3	B3	C3

Tabla 4. Indicaciones de inicio de TARGA según las guías PENTA 2015⁽⁴⁴⁾.

TRATAMIENTO Edad	INDICADO	CONSIDERADO
<1 año	TODOS (independientemente de su estado inmunológico)	
1-3 años	CD4 \leq 1.000 cel/mcl o \leq 25% categoría CDC B/C categoría OMS 3/4	TODOS (independientemente de su estado inmunológico)
3-5 años	CD4 \leq 750 cel/mcl o \leq 25% categoría CDC B/C categoría OMS 3/4	CV >100.000 cop/ml
>5 años	CD4 \leq 350 cel/mcl categoría CDC B/C categoría OMS 3/4	CD4 \leq 500 cel/mcl CV >100.000 cop/ml

Tabla 5. Recomendaciones de inicio de TAR según la SEIP⁽⁷⁾.

EDAD	CRITERIO	TRATAR
0-11 meses	Clínico Inmunológico Viroológico	TODOS TODOS TODOS
12-35 meses	Clínico Inmunológico	Estadio B o C* CD4 <25% o <1000/mm ³
36-59 meses	Clínico Inmunológico	Estadio B o C CD4 <25% o <750/mm ³
> 5 años	Clínico Inmunológico	Estadio B o C* CD4 <350-500/mm ³ **

* Categoría B: en un único episodio de infección bacteriana grave la consideración de inicio debería hacerse por parámetros inmunológicos. En pacientes con una carga viral superior a 100.000 copias/ml se debería considerar el tratamiento, y en caso de no comenzar se recomienda un seguimiento clínico y analítico muy estrecho.

** Las guías PENTA establecen el inicio del TAR cuando los CD4 están por debajo de 350 cel/mm3 en niños mayores de 5 años.

Tabla 6. Fármacos más frecuentes en el TAR de niños/adolescentes.

TIPO DE FÁRMACO	FÁRMACOS MÁS EMPLEADOS
Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI)	- Análogos de los nucleósidos/nucleótidos (ITIAN): Abacavir (ABC), Didanosina (ddI), Emtricitabina (FTC), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Zidovudina (ZDV), Tenofovir (TNF) - No análogos (ITINN): Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP)
Inhibidores de la proteasa (IP)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Ritonavir (RIT), Atazanavir (ATZ), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Tipranavir (TPV)
Inhibidor fusión/entrada	Enfuvirtide (T-20)
Inhibidor de la integrasa	Raltegravir (RAL)
Inhibidor co-receptor CCR5	Maraviroc

Tabla 7. Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos y tosferina disponibles en España.

Composición	Nombre comercial	Laboratorio	Autorizado
DTPa	INFANRIX	GSK	AEMPS
DTPa-Hib-VPI	PENTAVAC	Sanofi Pasteur MSD	AEMPS
	INFANRIX-IPV+Hib	GSK	AEMPS
DTPa-Hib+VPI+HB	HEXYON	Sanofi Pasteur MSD	EMA
	INFANRIX-HEXA	GSK	EMA
Td	DIFTAVAX	Sanofi Pasteur MSD	AEMPS

	DITANRIX adulto DITEBOOSTER ANATOXAL Tedi	GSK Statens Serum Institute Crucell Spain	AEMPS AEMPS AEMPS
dTpa	BOOSTRIX TRIAxis	GSK Sanofi Pasteur MSD	AEMPS AEMPS
dTpa+VPI	BOOSTRIX-Polio	GSK	AEMPS

Tabla 8. Vacunas frente al VHA y VHB disponibles en España.

Composición	Nombre comercial	Laboratorio	Autorizado
VHB	FENDRIX ENGERIX B (10, 20 mcg) HBVAXPRO (5, 10, 40 mcg)	GSK GSK Sanofi Pasteur MSD	EMA AEMPS EMA
VHA	EPAXAL HAVRIX 1440 o 720 VAQTA 25 o 50 U	Crucell Spain GSK Sanofi Pasteur MSD	AEMPS AEMPS AEMPS
VHA + VHB	TWINRIX adulto/pediátrico	GSK	EMA
DTPa + VPI + Hib + HB	HEXYON INFANRIX HEXA	Sanofi Pasteur MSD GSK	EMA EMA

Tabla 9. Vacunas frente a la poliomielitis disponibles en España.

Composición	Nombre comercial	Laboratorio	Autorizado
VPI	BOOSTRIX POLIO	GSK	AEMPS
DTPa+VPI+Hib	INFANRIX-VPI+Hib PENTAVAC	GSK Sanofi Pasteur MSD	AEMPS AEMPS
DTPa+VPI+Hib +HB	HEXYON INFANRIX HEXA	Sanofi Pasteur MSD GSK	EMA EMA

Tabla 10. Vacunas frente a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela comercializadas en España.

Composición	Nombre comercial	Laboratorio	Autorizado
SRP	PRIORIX	GSK	AEMPS
	M-M-RVAXPRO	Sanofi Pasteur MSD	EMA
Varicela	VARILRIX	GSK	AEMPS
	VARIVAX	Sanofi Pasteur MSD	AEMPS

Tabla 11. Vacunas frente al meningococo disponibles en España.

Composición	Nombre comercial	Laboratorio	Autorizado
Men B	BEXSERO	Novartis	EMA
Men C	MENINGITEC	Nuron Biotech	AEMPS
	MENJUGATE KIT	Novartis	AEMPS
	NEISVAC-C	Pfizer	AEMPS
Men ACW135Y	NIMENRIX	GSK	EMA
	MENVEO	Novartis	EMA

Tabla 12. Calendario recomendado de vacunación y dosis de refuerzo en niños infectados por el VIH⁽⁸⁾.

Edad	Vacunas recomendadas
Nacimiento	HBV
1 mes	HBV
2-3 meses	DTaP/IPV/Hib+PVC13+HBV (+Rota)
3-5 meses	DTaP/IPV/Hib+MenC (+PVC13+Rota)
4-7 meses	DTaP/IPV/Hib+MenC+PVC13 (+Rota)
Otoño, >6 meses	Gripe (2ª dosis 1 mes después, <13 años sin dosis previas)
12 meses	HBV (+HAV)

13 meses	Hib/MenC conjugada+PCV13+MMR
15 meses	VZV
18 meses	VZV (+HAV)
3 años y 4 meses	DTap/IPV o dTaP/IPV+MMR
12-18 años	Td/IPV (o dTaP)+ MenC conjugada. Niñas: HPVx3

Tabla 13. Valores de normalidad de las analíticas realizadas.

PARÁMETROS ANALÍTICOS	RANGO DE NORMALIDAD
Leucocitos (cel/mm ³)	4.000-12.000
Colesterol (g/dl)	130-200
Triglicéridos (g/dl)	60-150
Proteínas totales (g/dl)	6-8,5
CD4 (%)	>25
IgG (mg/dl)	700-1.600
IgA (mg/dl)	70-400
IgM (mg/dl)	40-230

Tabla 14. Dosis vacunales recomendadas por edades para considerar correcta la vacunación.

6-12 meses	12-24 meses	24 meses-6 años	> 7 años
3 DTP	4 DTP	5 DTP	5 DTP
3 Polio	4 Polio	4 Polio	4 Polio
	1 TV*	1-2 TV	2 TV

3VHB	3 VHB	3 VHB	3 VHB
	2 VHA**	2 VHA	2 VHA
2 MenC	2 MenC	2 MenC	2 MenC
	1 V***	1 V	1 V

*En muchos de los países de procedencia de los niños, la vacunación frente a triple vírica no se utiliza y es sustituida por la monovalente frente al sarampión, por lo que en menores de 15 meses se ha considerado vacunación completa si tenían una dosis de sarampión monovalente.

** La hepatitis A no está incluida dentro del calendario vacunal de la CAM, aunque sí es recomendada en pacientes de riesgo como son nuestros niños. Se puede administrar a partir de los 12 meses de edad y se considera vacunación completa la administración de 2 dosis.

*** Actualmente no incluida en la vacunación sistemática de la CM, recomendada en niños inmunodeprimidos con >15%CD4, se considera vacunación completa 1 dosis.

Tabla 15. Países de procedencia de los niños de la serie.

País de procedencia	Número de niños	Porcentaje del total (%)
España	98	79,7
Guinea Ecuatorial	11	8,9
Nigeria	5	4
Ecuador	3	2,4
Marruecos	2	1,6
Guatemala	1	0,8
Bolivia	1	0,8
Mozambique	1	0,8
India	1	0,8

Tabla 16. Antecedentes de infecciones previas por enfermedades inmunoprevenibles.

Enfermedad pasada	Número de niños	%
Sarampión	1	0,8
Parotiditis	7	5,7
Varicela	36	29,3
Tos ferina	4	3,3
VHA	1	0,8
Meningococo	2	1,6
Neumococo	13	10,6

Tabla 17. Número de dosis administradas en la 1ª revacunación (los porcentajes son de cada vacunación).

VACUNACIÓN	NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS	
	Nº niños	(%)
SRP	1 dosis: 41	(93%)
	2 dosis: 3	(7%)
VARICELA	1 dosis: 18	(86%)
	2 dosis: 3	(14%)
DTP	1 dosis: 43	(35%)
POLIO	1 dosis: 3	(2%)
VHA	1 dosis: 15	(44%)
	2 dosis: 14	(41%)

	> 2dosis:	5	(15%)
VHB	1 dosis:	13	(35%)
	2 dosis:	13	(35%)
	> 2dosis:	11	(30%)
Meningococo	1 dosis:	10	(8%)

Tabla 18. Número de niños vacunados en la 2ª revacunación y número de dosis administradas frente a cada vacuna.

VACUNA	Nº VACUNADOS		Nº DOSIS	
FRENTE A:	Nº niños	(% del total)	Nº niños	
SRP	10	(8%)	1 dosis:	9
			2 dosis:	1
V	6	(5%)	1 dosis:	6
DTP	10	(8%)	1 dosis:	10
Polio	2	(1,6%)	1 dosis:	2
VHA	9	(7%)	1 dosis:	7
			2 dosis:	2
VHB	13	(10,6%)	1 dosis:	6
			2 dosis:	7
			>2 dosis:	1
Meningococo	12	(10%)	1 dosis:	12

Tabla 19. Características de la población en los diferentes momentos del estudio.

	ESTUDIO 1	ESTUDIO 2	ESTUDIO 3
	N=123	N= 82	N=21
Características			
Sexo femenino N°pacientes (%)	76 (62%)	26 (32%)	7 (33%)
Edad meses mediana (IQR)			
TAR N°pacientes (%)	153(112-204)	195(143-224)	210 (166-227)
CD4 mediana (IQR)	115 (93,5%)	97 (94%)	21 (100%)
CD4% mediana (IQR)	749(562-1130)	775(574-1051)	771(613-1097)
CD8 mediana (IQR)	34 (29-41)	37 (31-42)	38 (31-44)
CD8% mediana (IQR)	821(610-1130)	778 (581-1040)	696 (564-935)
Ratio CD4/CD8 mediana (IQR)	35 (28-44)	36 (31-44)	34 (26-43)
CV indetectable N°pacientes (%)	1,04 (0,6-1,4)	1,02 (0,7-1,3)	1,22 (0,7-1,6)
	98 (80%)	64 (78%)	19 (90,5%)

Tabla 20. Respuesta serológica a las diversas vacunas en los diferentes momentos del estudio (Nº de pacientes protegidos/total de pacientes analizados para cada vacuna).

	ESTUDIO 1	ESTUDIO 2	ESTUDIO 3
Sarampión	62/120	55/75	13/15
Rubéola	79/118	49/70	10/14
Paratoditis	52/111	48/68	9/14
Varicela	74/104	52/68	9/10
Difteria	32/64	15/27	8/11
Tétanos	47/67	17/24	11/12
Tos ferina	14/51	10/22	3/8
Poliomielitis			
Tipo 1	41/49	19/23	5/8
Tipo 2	43/49	22/23	7/8
Tipo 3	33/49	17/23	5/8
VHA	49/108	54/76	9/13
VHB	55/110	48/76	8/14
Meningococo	14/37	8/21	3/7

Tabla 21. Respuesta serológica a los diferentes antígenos vacunales en relación con diferentes parámetros estudiados.

		VHAtotal.	VHB	Sarampión	Varicela	Tétanos
Nacionalidad	Chi cuadrado	3,873	6,774	10,439	8,578	3,999
	Sig.	,144	,034	,107	,199	,677
Vacunación correcta para su edad	Chi cuadrado	2,857	2,440	18,000	9,875	7,830

	Sig.	,414	,486	,035	,361	,251
Edad dx meses	Chi cuadrado	,365	,055	3,050	5,613	2,374
	Sig.	,546	,814	,384	,132	,305
CDC 3/C	Chi cuadrado	1,571	,150	3,161	8,969	2,731
	Sig.	,210	,699	,367	,030	,435
Edad inicio TAR	Chi cuadrado	,341	,210	4,493	5,322	2,253
	Sig.	,559	,647	,213	,150	,522
Edad inicio TARGA	Chi cuadrado	,101	,467	16,091	3,855	1,139
	Sig.	,750	,495	,001	,278	,768
Tto.gammaglobulina	Chi cuadrado	,098	,060	3,213	3,155	1,417
	Sig.	,952	,971	,782	,789	,965
Nadir %CD4	Chi cuadrado	,294	,234	7,299	4,155	2,323
	Sig.	,587	,628	,063	,245	,508
IN	Chi cuadrado	2,918	7,348	4,988	15,715	7,703
	Sig.	,713	,196	,992	,401	,935
IMC	Chi cuadrado	4,949	6,078	6,410	10,594	11,119
	Sig.	,293	,193	,894	,781	,744
Tipo tto1	Chi cuadrado	9,672	6,739	21,726	5,392	4,248
	Sig.	,022	,051	,010	,799	,894
Tto.IP	Chi cuadrado	,427	,149	4,806	1,376	2,445
	Sig.	,514	,700	,187	,711	,485
%CD4	Chi cuadrado	4,354	1,887	6,286	6,400	,777
	Sig.	,037	,169	,099	,094	,855
Ratio CD4/CD8	Chi cuadrado	,063	,034	10,692	3,551	2,034
	Sig.	,802	,854	,014	,314	,565
IgG	Chi cuadrado	1,898	1,350	5,076	7,287	4,603
	Sig.	,387	,509	,534	,295	,596
colesterol	Chi cuadrado	1,204	2,334	17,961	5,390	2,119
	Sig.	,548	,311	,006	,495	,908
TG	Chi cuadrado	2,895	7,315	2,396	3,690	1,126
	Sig.	,235	,026	,880	,719	,980
Proteinas	Chi cuadrado	5,474	2,839	66,331	,451	,777
	Sig.	,065	,242	,000	,930	,993

Tabla 22. Análisis estadístico entre seroprotección frente a sarampión y vacunación previa/nº de dosis.

		Sarampión.1
Vacunación SRP	Chi cuadrado	2,931
	Sig.	,569
Revacunación SRP1	Chi cuadrado	,227
	Sig.	,893
Dosis SRP1	Chi cuadrado	1,132
	Sig.	,889

		ratio CD4/CD8	Sarampión
Ratio	Correlación de Pearson	1	-,374**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	123	123
S	Correlación de Pearson	-,374**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	123	123

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 23. Análisis estadístico entre la vacunación frente a sarampión con edad al diagnóstico, nadir CD4 y linfocitos CD4 en el momento de la vacunación.

SARAMPIÓN	Edad Diagnóst.	CD4% nadir	CD4.abs. nadir	CD4.1	CD4%.1
U de Mann-Whitney	1381,500	1359,500	1471,000	1123,000	977,500
W de Wilcoxon	3211,500	2899,500	3011,000	2719,000	2573,500
Z	-,721	-1,760	-1,002	-3,304	-4,092
Sig. asintót. (bilateral)	,471	,078	,316	,001	,000

Tabla 24. Análisis estadístico entre seroprotección frente a varicela y vacunación previa, infección pasada y nº de dosis de vacuna.

		Varicela.1
Vacunación varicela	<i>Chi cuadrado</i>	4,372
	<i>Sig.</i>	,112
Varicela pasada	<i>Chi cuadrado</i>	8,264
	<i>Sig.</i>	,016
		Varicela.2
Revacunación varicela	<i>Chi cuadrado</i>	1,149
	<i>Sig.</i>	,563
Dosis varicela	<i>Chi cuadrado</i>	2,119
	<i>Sig.</i>	,714

Tabla 25. Análisis estadístico entre seroprotección frente a DTP y vacunación previa.

		Tétanos.1
Vacunación DTP	<i>Chi cuadrado</i>	1,583
	<i>Sig.</i>	,453
		Tétanos.2
Revacunación DTP	<i>Chi cuadrado</i>	5,929
	<i>Sig.</i>	,052

Tabla 26. Análisis estadístico entre seroprotección frente a VHA y vacunación previa, infección pasada y nº de dosis de vacuna.

		VHA total.1
Vacunación VHA	Chi cuadrado	5,920
	Sig.	,052
VHA pasada	Chi cuadrado	1,215
	Sig.	,270
		VHA total.2
Revacunación VHA	Chi cuadrado	5,823
	Sig.	,016
Dosis VHA	Chi cuadrado	6,395
	Sig.	,094

Tabla 27. Análisis estadístico entre seroprotección frente a VHB y vacunación previa y nºdosis de vacuna.

		VHB.1
Vacunación VHB	Chi cuadrado	2,048
	Sig.	,359
		VHB.2
Revacunación VHB	Chi cuadrado	1,854
	Sig.	,173
DosisVHB1	Chi cuadrado	2,480
	Sig.	,479

XI.

ANEXOS

XI. ANEXOS

ANEXO 1. ENCUESTA DE VACUNACIÓN

1. Se va a vacunar por primera vez a un niño frente al **VHA**, ¿qué calendario de vacunación emplea?

- ☐ 0 y 6 meses
- ☐ 0 y 1 mes
- ☐ Vacunación combinada frente a VHB a 0, 1 y 6 meses
- ☐ Otra opción:

Se le realiza serología postvacunación y no presenta anticuerpos:

- ☐ Revacunación con dos dosis
- ☐ Una dosis booster

2. En la primovacunación frente a **VHB** en un neonato, emplea:

- ☐ Vacunación a los 0, 1, 6 meses
- ☐ Vacunación 0, 2, 6 meses
- ☐ Vacunación 2, 4, 6 meses

Otra, ¿cuál?

En el caso de vacunación (de un niño no vacunado previamente al nacimiento) frente VHB, pauta empleada:

- ☐ Vacunación a los 0, 1, 6 meses con dosis pediátrica (simple)
- ☐ Vacunación 0, 1, 6 meses con dosis doble (de adultos)
- ☐ Otra pauta ¿cuál?

Si el niño no presenta anticuerpos protectores (<10mU/ml):

- ☐ Revacunación con 3 dosis simple
- ☐ Con 3 dosis dobles
- ☐ Booster dosis simple
- ☐ Booster dosis doble

Tiene anticuerpos pero con niveles no protectores: valor entre 10-100mU/ml:

- ☐ Revacunación con 3 dosis simple
- ☐ 3 dosis doble
- ☐ Booster dosis simple
- ☐ Booster dosis doble
- ☐ No revacunar

3. En la vacunación frente **triple vírica**, en niños con CD4 >15%, pauta:

- ☐ 12 meses y 4 años
- ☐ Otra pauta ¿cuál?

En caso de no presentar protección (sarampión, rubeola, parotiditis):

- ☐ Revacunar con 2 dosis de TV
- ☐ Booster con una 3ª dosis

Presenta protección frente a un antígeno vacunal pero no frente a los tres:

- ☐ Revacunar con 2 dosis
- ☐ Booster

4. En la vacunación frente a **varicela** (niños > 12 meses, con estadio CDC N, A o B y CD4>15%) sigue la pauta:

- ☐ Vacunar a los 15 meses y 3 años
- ☐ Otra ¿cuál?

Sino adquiere anticuerpos protectores, administra:

- ☐ 1 dosis de recuerdo
- ☐ Revacunación con 2 dosis

5. DTP acelular, pauta:

- ☐ Vacunación a los 2, 4, 6, 18 meses (DTPa) y a los 4 y 14 años (dTpa)
- ☐ Otra pauta ¿cuál?

Sino presenta anticuerpos protectores (DTP):

- ☐ Vacunación completa
- ☐ Booster
- ☐ Otra ¿cuál?

En caso de presentar sólo anticuerpos frente a tétanos:

- ☐ Vacunación completa
- ☐ Booster
- ☐ Otra ¿cuál?

En caso de seguimiento del niño hasta la edad adulta, está administrando refuerzo cada 10 años?

- ☐ Si
- ☐ No
- ☐ El paciente pasa antes a control por adultos

6. Para vacunar al niño frente a poliomielitis (**IPV**), emplea:

- ☐ Vacunación a los 2, 4, 6, 18 meses y 4 años
- ☐ Otra ¿cuál?

¿Administra, según las recomendaciones, dosis en la adolescencia (12-18 años)?

- ☐ Si
- ☐ No

En caso de no presentar anticuerpos, qué actitud toma?:

- ☐ Vacunación con 3 dosis
- ☐ Booster
- ☐ Otra ¿cuál?

7. En la primovacunación frente **meningococo C**, se recomiendan 3 dosis:

- ☐ A los 2, 4 y 15 meses
- ☐ Otra ¿cuál?

En la última guía PENTA del 2012 se recomienda una dosis tras reconstitución inmune entre los 12 y 18 años, ha incorporado esta pauta su rutina de vacunación:

- ☐ Si
- ☐ No

Tras la vacunación, ¿realiza actividad bactericida frente a meningococo?

- ☐ Si
- ☐ No

8. En niñas, la vacuna frente a **VPH** se administra:

- ☐ 0, 1, 6 meses (Cervarix)
- ☐ 0, 2, 6 meses (Gardasil)

Otra, ¿cuál?

En su centro realiza algún estudio postvacunación frente a VPH?

- ☐ Si
- ☐ No

ANEXO 2. CALENDARIO VACUNAL EN NIÑOS VIH. PROTOCOLO ACTUACIÓN

VHA

- Niño no vacunado: Administrar 2 dosis, separadas 6 meses (0,6)
- Niño vacunado: Con anticuerpos: está inmunizado
Sin anticuerpos: **booster con 3ª dosis** vs
revacunación completa
- Serología a las 4 semanas tras completar vacunación.

VHB

- Niño no vacunado: Vacunación a los 0, 1, 6 meses
- Niño vacunado: Con anticuerpos >100 mU/ml: inmunizado
10-100mU/ml: 1 booster (6 meses
tras reconstitución inmune)
Sin anticuerpos <10 mU/ml: 3 dosis dobles
- Dosis doble, de adulto. Serología: 4 semanas tras completar vacunación.
- En caso de vacuna combinada (VHA + VHB): 0,1,6 meses. Dosis doble de adulto.

SRP (Sarampión, Rubeola, Parotiditis)

- Niño no vacunado: Vacunación a los 12 meses y 4 años
- Niño vacunado: Con anticuerpos: inmunizado
Sin anticuerpos: **booster 3ª dosis** o revacunar 2 dosis
- Retrasar vacunación en caso de inmunosupresión severa (CD4 < 15%)

Varicela

- En niños >12 meses, estadio clínico CDC N, A o B con CD4 \geq 15%.
- Niño no vacunado: Vacunación a los 15 meses.
- Niño vacunado: Con anticuerpos: inmunizado
Sin anticuerpos: administrar 1 dosis

DTP acelular (Difteria, Tétanos, Tosferina)

- Niño no vacunado: Vacunación 2, 4, 6, 18 meses (DTPa), a los 6 y 14 años (dTpa).
- Niño vacunado: Con anticuerpos: inmunizado
Sin anticuerpos: Difteria pero sí de tétanos: booster
Tétanos: vacunación completa
- Se recomienda dosis de recuerdo cada 10 años (dTpa).

Poliomielitis (IPV)

- Niño no vacunado: Vacunación 2, 4, 6 y 18 meses.
- Niño vacunado: Con anticuerpos: inmunizado
Sin anticuerpos: revacunación con 3 dosis
- Recomendado administrar dosis en la adolescencia (entre los 12-18 años).

ANEXO 3. CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO DEL NIÑO

▪ VISITA 1

- Explicar estudio.
- Firmar Consentimiento/Asentimiento (3 copias): 1 copia para los padres, 2 se guardan (1 para el investigador y 1 para su historia clínica).
- Pedir la Cartilla del Calendario Vacunal (fotocopiada) en próxima visita o si puede acceder a AP, sacar una copia.
- Peso y talla e IMC
- Analítica basal: HG, BQ (colesterol, TG, proteínas totales), Ig G/A/M, CD3/CD4/CD8 y Carga viral de VIH
- Serología basal (si es posible sacar todo): VHA/VHB, SRP, V, DT, polio, actividad bactericida frente a meningococo

▪ VISITA 2 (a los 3 meses)

- Recoger y guardar fotocopia cartilla CV (y anotar fechas y dosis).
- Valorar serologías vacunales. En caso de no presentar protección: indicar revacunación en CAP/hospital.
- Recordar traer CV en próxima visita (tras haberse vacunado).

▪ VISITA 3 (a los 6 meses de la primera)

- Confirmar vacunación (aportar CV, registrar dosis de vacuna y fecha)
- Peso y talla e IMC

- Analítica de control: HG, BQ (colesterol, TG, proteínas totales), Ig G/A/M, CD3/CD4/CD8 y Carga Viral de VIH
- Serología de control: VHA/VHB, SRP, V, DT, polio, actividad bactericida frente a meningococo

▪ **VISITA 4 (a los 9 meses). En caso de vacunación frente VHA/B**

- Confirmar vacunación (aportar CV, registrar dosis de vacuna y fecha)
- Peso y talla e IMC
- Analítica de control: HG, BQ (colesterol, TG, proteínas totales), Ig G/A/M, CD3/CD4/CD8 y Carga Viral de VIH
- Serología de control.

ANEXO 4. AUTORIZACIÓN AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D^a RUT DEL VALLE PEREZ
IRIS 108
28109 – ALCOBENDAS - MADRID**

Fecha: 7 de mayo de 2013

REFERENCIA: ESTUDIO VIH-MADRID

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado **“RESPUESTA VACUNAL EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID”**, con código **RPV-VIH-2013-01**.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 14460 / RG 26290
Fecha: 16/05/2013 09:56:00

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ANEXO 5. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

La infección por el VIH es una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana, que destruye el sistema inmunitario de forma gradual. Los niños infectados por el VIH tienen mayor riesgo de infecciones inmunoprevenibles que otros niños, debido a que la cobertura de vacunación en este grupo es subóptima. Debido a que la eficacia de las vacunas en niños infectados por VIH está escasamente estudiada, la monitorización de la respuesta inducida puede ser de utilidad para evaluar la respuesta inmune y programar nuevas inmunizaciones. Con este estudio pretendemos aumentar los conocimientos que tenemos sobre este tema.

Si usted decide que su hijo o tutelado menor de edad participe, coincidiendo con una analítica que tenga que hacerse en el hospital, se le extraerá sangre para realizar un estudio de respuesta vacunal a diferentes antígenos vacunales (Virus de la hepatitis A y B, Sarampión, Rubeola, Parotiditis, Varicela, Difteria, Tétanos, Tos ferina, Polio y Meningococo). Según los resultados obtenidos, se procederá a vacunar a su hijo o tutelado o menor de edad frente a las enfermedades a las que no esté protegido. A los 6 meses de su vacunación, se realizará una nueva extracción de sangre para confirmar si ha generado respuesta inmune.

La toma de muestras de sangre se llevará a cabo en el hospital habitual de su hijo o tutelado menor de edad, de forma similar a otros análisis que le hayan sido realizados. Como probablemente sabe, la extracción puede provocar una

molestia en el punto en que se introduce la aguja en la piel, y a veces puede ocasionar un pequeño hematoma que suele desaparecer en pocos días. Ocasionalmente puede producir mareo.

Se le pide su consentimiento para que con la sangre de su hijo o tutelado menor de edad se realice:

1. Análisis y estudio de la respuesta vacunal a diferentes antígenos vacunales
2. Según la respuesta encontrada, proceder a revacunación en caso de no presentar respuesta

La donación de las muestras tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que ni usted ni su hijo o tutelado menor de edad obtendrán ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. Los conocimientos obtenidos gracias al estudio llevado a cabo a partir de las muestras de su hijo o tutelado menor de edad y de las otras personas participantes en el estudio, supondrán una fuente valiosa de información que revertirá en un mejor conocimiento de la patología de su hijo o tutelado menor de edad, con el consiguiente avance médico y la mejora del cuidado de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Los datos obtenidos de las muestras, le serán comunicados a su médico y éste se lo comunicará a usted. En función de los hallazgos encontrados y en caso de no estar protegido frente a los antígenos vacunales estudiados, se procederá a vacunar a su hijo o tutelado o menor de edad para implementar su respuesta inmune.

La participación de su hijo o tutelado menor de edad es voluntaria y ustedes son libres de solicitar su retirada del estudio. La solicitud de retirada puede llevarse a cabo por cualquier motivo, sin tener que dar ninguna explicación y sin que repercuta negativamente sobre el tratamiento futuro de su hijo o

tutelado menor de edad. Para solicitar su retirada del estudio, comunique esta decisión al médico de su hijo o tutelado o menor de edad y solicítele que lo ponga en conocimiento del investigador principal del estudio.

Los datos personales que se registren sobre su hijo o tutelado menor de edad, serán confidenciales y se tratarán conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y el resto de legislación sanitaria y relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose únicamente de acuerdo con los objetivos descritos en el presente comunicado.

Cualquier relación entre la muestra y la identidad personal de su hijo o tutelado menor de edad tiene carácter estrictamente confidencial. Asimismo, se le informa de que los resultados obtenidos del estudio llevado a cabo con sus muestras, pueden ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones, sin embargo, nunca será comunicada la identidad de su hijo o tutelado menor de edad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarle, manteniéndose en todo momento su confidencialidad.

Esta Hoja de Información y Consentimiento Informado se expedirá en tres ejemplares firmados: uno para usted, otro para el médico de su hijo o tutelado menor de edad, que lo guardará en su historia clínica, y un tercero para entregar al Investigador principal del estudio. No dude en recabar más información o en hablar con el médico de su hijo o tutelado o menor de edad para aclarar cualquier duda, tanto al inicio del estudio como en cualquier momento a lo largo del mismo.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO
OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA ESTUDIO DE RESPUESTA VACUNAL EN
NIÑOS INFECTADOS POR VIH

Yo,

con DNI....., declaro que:

1. He leído la hoja de información que me ha sido entregada.
2. He podido hacer las preguntas.
3. He hablado y he aclarado mis dudas con el Dr/Dra
4. Entiendo que la participación de mi hijo o tutelado menor de edad es voluntaria.
5. Comprendo que podemos solicitar en cualquier momento la exclusión de mi hijo o tutelado menor de edad del estudio, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que repercuta en sus cuidados médicos futuros.

Por favor, firme donde proceda:

Doy mi consentimiento para que se realice a mi hijo o tutelado menor de edad la extracción de material biológico para su estudio, y en caso de precisarse vacunarle según los resultados hallados.

Fecha

Nombre del hijo o tutelado menor de edad.....

Nombre y firma del padre o tutelado.....

A firmar por el personal que informa al participante:

Fecha.....

Nombre del investigador que informa.....

Firma del investigador.....

ANEXO 6. DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO

ASENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Soy el Dr/Dra....., del hospitaly mi trabajo consiste en ayudar al investigador del estudio a intentar conocer mejor la infección por el VIH y la respuesta de los niños con esta patología a las vacunas.

Para conocer mejor la enfermedad, y la respuesta de estos niños a las diferentes vacunas, se necesita la sangre de niños como tú para poder investigar con ella. Por este motivo, quiero saber si te gustaría participar en este estudio. Ya hemos hablado con tus padres/tutores y ellos saben que te estamos preguntando si quieres participar. No tienes que contestar ahora, puedes pensarlo y hablarlo con tus padres. Si no entiendes cualquier cosa puedes preguntar las veces que necesites y te explicaré lo que quieras saber.

Si decides que no quieres participar no pasa nada y nadie se va a enfadar ni a reñir por ello. Si decides participar, coincidiendo con una de tus analíticas habituales, se te extraerá un poco más de sangre de la que necesitamos para tu seguimiento clínico cuando vengas a consulta. Esta sangre se analizará para determinar si estás inmunizado o no, frente a diferentes enfermedades. Dependiendo de los resultados, se te volverá a vacunar frente a las enfermedades a las que no estás protegido y tras 6 meses, coincidiendo nuevamente con una de tus analíticas, se extraerá nuevamente un poco más de sangre para un nuevo análisis.

Si cuando empieces a participar en este estudio tienes alguna duda puedes preguntarme todo lo que quieras saber.

La sangre te la sacarán en este hospital de igual manera que cuando vienes a ver a tu médico. Como ya sabes, cuando te saquen sangre, notarás un pinchazo cuando la aguja se introduce en la piel y a veces después de un rato puede aparecer un moratón que se quitará en unos días. También algunas veces después de que te saquen sangre, puedes encontrarte algo mareado, pero se te pasará tras estar sentado un rato.

Se te pide tu consentimiento para:

1. Extracción de sangre.
2. Estudio de la muestra.
3. Vacunación en caso de no estar protegido frente a las enfermedades estudiadas.

No recibirás ninguna recompensa ni premio por darnos tus muestras, pero con esto ayudarás a que se conozcan más cosas de tu enfermedad, lo que puede ser bueno para todos los pacientes con esta enfermedad.

Aunque ahora decidas participar, si más adelante no quieres continuar puedes dejarlo cuando tú quieras y nadie se enfadará contigo. Si decides dejarlo debes decírselo a tus padres y a tu médico.

Tus datos personales (nombre, dirección, teléfono...) no se darán a ninguna persona ni le diremos a nadie que estás participando en este estudio. Toda tu información se estudiará y guardará como dictan las leyes y normas de España.

Si decides participar en el estudio y firmar esta hoja, yo la guardaré junto con el resto de la información médica que tengo sobre ti, les daré una copia a tus padres y otra al investigador principal del estudio.

ASENTIMIENTO POR ESCRITO
OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA ESTUDIO DE RESPUESTA VACUNAL EN
NIÑOS INFECTADOS POR VIH

Yo,.....

Declaro que:

1. He leído o me han leído la hoja de información y he entendido todo lo que pone en ella.
2. Sé que puedo decidir no participar en este estudio y que no pasa nada.
3. Mi médico ha contestado a todas mis dudas sobre el estudio.
4. Sé que cuando empiece el estudio, si tengo alguna duda, puedo preguntar a mi médico las veces que necesite.
5. Sé que cuando empiece el estudio, y en cualquier momento de éste, puedo decir que ya no quiero participar y nadie me reñirá ni se enfadará por ello.

Por favor, firma cuando estés de acuerdo:

Doy mi consentimiento para la extracción de muestras de sangre para su estudio, y para vacunarme en caso de no estar protegido.

Fecha.....

Nombre del participante.....

Firma del participante.....

¿Los padres o tutores han firmado en consentimiento informado?

SI

☐

NO

☐

A firmar por el personal que informa al participante (Firma y cumplimentación obligatoria).

Fecha.....

Nombre del investigador que informa.....

Firma del investigador.....

ANEXO 7. AUTORIZACIÓN CEIC



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO Y DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Carlos Lahoz Rallo, Secretario del Comité Ético y de Investigación Clínica
del Hospital Carlos III

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el día 30 de mayo de 2013 (Acta 5/13) el Estudio RPY-VIH-2013-01, titulado: "Respuesta vacunal en niños infectados por el Virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH) en la Comunidad Autónoma de Madrid", con código interno 6-13 y cuya Investigadora Principal es la Dra. M^a José Mellado Peña

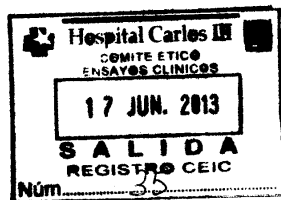
Y considera que:

-Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

-La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

-El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Lo que firmo en Madrid, a trece de junio de dos mil trece



Fdo: Carlos Lahoz Rallo
Secretario del CEIC

ANEXO 8. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA PACIENTE

IDENTIFICACIÓN (ID)	
PAIS DE ORIGEN (NACIONALIDAD)	

FN. Fecha Nacimiento	DD	MM	AA
SEXO	M	F	

ANTECEDENTES MÉDICOS DEL PACIENTE

EG. Edad gestacional	semanas
PN. Peso natal	kg

	Enfermedad clínica	Vacunación recibida	Nº de dosis
SARAMPIÓN			
RUBEOLA			
PAROTIDITIS			
VARICELA			
DIFTERIA			
TÉTANOS			
TOS FERINA			
POLIO			
MENINGOCOCO			
NEUMOCOCO			
VHA			
VHB			

INFECCIÓN VIH

MÉTODO DIAGNÓSTICO	
--------------------	--

FECHA DIAGNÓSTICO VIH	DD	MM	AA
-----------------------	----	----	----

VIA TRANSMISIÓN	
VERTICAL	
SEXUAL	
TRANSFUSIÓN	
DESCONOCIDA	

TRANSMISIÓN VERTICAL	SI	NO
TAR PREPARTO		
TAR PARTO		
AZT POSTPARTO		
LACTANCIA MATERNA		

CV DIAGNÓSTICO		copias/ml	
CD4 DIAGNÓSTICO	%	cel/mcl	fecha
CD4 NADIR	%	cel/mcl	fecha

CLASIF. CDC AL DIAGNOSTICO	1	2	3
N			
A			
B			
C			

TRATAMIENTO RECIBIDO	SI	NO
GAMMAGLOBULINA		
TAR ALGUNA VEZ		
TAR ACTUALMENTE		
CESE TRATAMIENTO >3 MESES		
CESE TRATAMIENTO >12M SEGUIDOS		

FECHA DE INICIO TAR/TARGA	DD	MM	AA
------------------------------	----	----	----

TRATAMIENTOS RECIBIDOS

1ªVISITA HOSPITAL

FECHA	DD	MM	AA
-------	----	----	----

PESO	Kg
TALLA	cm
MALNUTRICIÓN CLÍNICA. McLaren %	

CV	copias/ml	
LEUCOCITOS		
CD3	%	cel/mcl
CD8	%	cel/mcl
CD4	%	cel/mcl

INMUNOGLOBULINAS	
IgG	
IgA	
IgM	
COLESTEROL	
TRIGLICÉRIDOS	
PROTEÍNAS TOTALES	

SEROLOGÍA BASAL

FECHA	DD	MM	AA
-------	----	----	----

PESO	Kg
TALLA	cm
MALNUTRICIÓN CLÍNICA. McLaren %	

CV	copias/ml	
LEUCOCITOS		
CD3	%	cel/mcl
CD8	%	cel/mcl
CD4	%	cel/mcl

INMUNOGLOBULINAS	
IgG	
IgA	
IgM	
COLESTEROL	
TRIGLICÉRIDOS	
PROTEÍNAS TOTALES	

ESTUDIO VACUNAL		IgM	IgG
SARAMPIÓN			
RUBEOLA			
PAROTIDITIS			
VARICELA			
DIFTERIA			
TÉTANOS			
TOS FERINA			
POLIO	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
MENINGOCOCO	Ac.bactericida		
VHA	Ac VHA total		
VHB	Ag HBs	Ac HBc	Ac HBs

BOOSTER	FECHA DD/MM/AA	Vacunación booster	Nº de dosis
SARAMPIÓN			
RUBEOLA			
PAROTIDITIS			
VARICELA			
DIFTERIA			
TÉTANOS			
TOS FERINA			
POLIO			
MENINGOCOCO			
VHA			
VHB			

SEROLOGÍA POSTBOOSTER

FECHA	DD	MM	AA
-------	----	----	----

PESO	Kg
TALLA	cm
MALNUTRICIÓN CLÍNICA. McLaren %	

TAR ACTUAL	SI	NO
------------	----	----

CV	copias/ml	
LEUCOCITOS		
CD3	%	cel/mcl
CD8	%	cel/mcl
CD4	%	cel/mcl

INMUNOGLOBULINAS	
IgG	
IgA	
IgM	
COLESTEROL	
TRIGLICÉRIDOS	
PROTEÍNAS TOTALES	

ESTUDIO VACUNAL		IgM	IgG
SARAMPIÓN			
RUBEOLA			
PAROTIDITIS			
VARICELA			
DIFTERIA			
TÉTANOS			
TOS FERINA			
POLIO	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
MENINGOCOCO	Ac.bactericida		
VHA	Ac VHA total		
VHB	Ag HBs	Ac HBc	Ac HBs

ANEXO 9. PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA REVACUNACIÓN DE NIÑOS VIH (previamente vacunados)

Consideraciones generales:

- En pacientes con inmunosupresión, se debe esperar al menos 6 meses con TARGA efectivo y mantenimiento de cifras de linfocitos CD4+ normales.
- Comprobar serología: al menos a los 4-6 años, 10-12 años y antes de su paso a adultos.
- Tras cada revacunación confirmar seroconversión a las 4-8 semanas de terminar la pauta vacunal.

SRP

- En niños con CD4 \geq 15%.
- En caso de no presentar anticuerpos: 1 dosis booster.

Varicela

- En niños >12 meses, estadio clínico CDC N, A o B con CD4 \geq 15%.
- En caso de no presentar anticuerpos: 1 dosis booster.

Difteria. Tétanos. Tos ferina

- En caso de no presentar anticuerpos: 1 dosis booster.
- Revacunar cada 10 años: 1 booster.

Poliomielitis

- En caso de no presentar anticuerpos: 1 booster.

VHA

- En caso de no presentar anticuerpos: 3 dosis de vacuna (si precisa vacunación de VHB: vacuna conjugada).

VHB

- Según los títulos de anticuerpos:
 - ≤ 10 mUI/ml: 3 dosis de vacuna (dosis de adulto, si precisa vacunación de VHA: vacuna conjugada).
 - 10-100 mUI/ml: 1 booster.
 - ≥ 100 mUI/ml: correctamente protegido. No precisa revacunación.

Meningococo C

- En caso de no presentar anticuerpos: 1 dosis booster.

XII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981;305:1425–31.
2. OMS. Informe de la epidemia mundial de VIH/SIDA 2013. Ginebra; 2013. Disponible en : www.unaids.org (acceso: 26/03/14).
3. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Boletín epidemiológico la Comunidad Madrid. 2015;20:84–7.
4. Cevallos C, Verdejo J, Izarra C. Vigilancia de la infección por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. Situación a 31 de diciembre de 2009. 2009. Disponible en: www.madrid.org (acceso: 05/02/12).
5. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? Lancet Infect Dis. 2010;10:630–42.
6. Gibb DM, Newberry A, Klein N, de Rossi A, Grosch-Woerner I, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. Lancet. 2000;355:1331–2.
7. Mellado MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo T, Navarro Gómez ML. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. An Pediatría. 2011;75:413.e1–413.e22.
8. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, Castelli G, Duiculescu D, Marczyńska M, et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. HIV Med. 2012;13:333–6; e1–14.
9. Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P, Rappazzo E, Lo Casto M, De Hoffer L, et al. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. Hum Vaccin Immunother. 2015;11:263–9.
10. Fernández-Ibieta M, Ramos JT, González-Tomé MI, Guillén S, Navarro ML, Cilleruelo MJ. Anticuerpos anti-VHB y VHA en niños y adolescentes con VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. Elsevier; 2009;27:449–52.
11. Myers C, Posfay-Barbe KM, Aebi C, Cheseaux J-J, Kind C, Rudin C, et al. Determinants of Vaccine Immunity in the Cohort of Human

- Immunodeficiency Virus-Infected Children Living in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:996–1001.
12. Zinna S, Bamford A, Cunningham A, Kampmann B, Lyall E, Menson E, et al. Immunization status of children with HIV: failure to protect a vulnerable population. *HIV Med*. 2011;12:447–8.
 13. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 20;220:868–71.
 14. OMS. Annual Epidemiological Report 2013. 2013. Disponible en : www.unaids.org (acceso: 23/12/13).
 15. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Madrid; 2014. Disponible en: www.msssi.gob.es (acceso: 03/02/15).
 16. Guillén S, Prieto L, Jiménez de Ory S, González-Granado I, González-Tomé MI, Mellado MJ, et al. New diagnosis of HIV infection in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:131–6.
 17. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:216–26.
 18. Hansasuta P. HIV-1 transmission and acute HIV-1 infection. *Br Med Bull*. 2001;58:109–27.
 19. Connor, E. M., Sperling, R. S., Gelber, R., Kiselev, P., Scott, G., O'Sullivan, M. J. & Balsley J. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994;331:1173–80.
 20. Plan Estratégico de Prevención y control de la infección por el VIH y otras enfermedades de transmisión sexual 2013-2016. Ministerio de Sanidad. 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PlanEstrategicoPrevencionControlVIHITS2013_2016.pdf (acceso:22/09/15).
 21. Azkune H, Ibarguren M, Camino X, Iribarren JA. Prevención de la transmisión del VIH (vertical, ocupacional y no ocupacional). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:615–25.
 22. OMS. Informe de la epidemia mundial de VIH/SIDA 2009. Ginebra; 2009. Disponible en : www.unaids.org (acceso: 23/08/13).

23. Afran L, Garcia Knight M, Nduati E, Urban BC, Heyderman RS, Rowland-Jones SL. HIV-exposed uninfected children: A growing population with a vulnerable immune system? *Clin Exp Immunol.* 2014;176:11–22.
24. Casado de Frías E, Nogales Espert Á. *Pediatría*. Editorial: IM y C. 1997. Madrid; Ed: 3ª. Infección por VIH: 987-93.
25. Toriello PV, Menichetti CP, Buendía CB, Hupat EW, Larrañaga CL, Riquelme JM, et al. [Combined norms for the prevention of vertical transmission of HIV and syphilis infection]. *Rev Chilena Infectol. Sociedad Chilena de Infectología;* 2013;30:259–302.
26. Soriano V, Gutiérrez M, Bravo R. Serological diagnosis of HIV-1 infection. *Rev clínica española.* 1994;194:558–67.
27. Fearon M. The laboratory diagnosis of HIV infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16:26–30.
28. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:297–307.
29. Beelaert G, Vercauteren G, Fransen K, Mangelschots M, De Rooy M, Garcia-Ribas S, et al. Comparative evaluation of eight commercial enzyme linked immunosorbent assays and 14 simple assays for detection of antibodies to HIV. *J Virol Methods.* 2002;105:197–206.
30. Update: HIV counseling and testing using rapid tests--United States, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:211–5.
31. Phillips S, Granade TC, Pau CP, Candal D, Hu DJ, Parekh BS. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection with different subtypes using rapid tests. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7:698–9.
32. Genesca J, Shih JW, Jett BW, Hewlett IK, Epstein JS, Alter HJ. What do western blot indeterminate patterns for human immunodeficiency virus mean in EIA-negative blood donors? *Lancet.* 1989.28;2:1023–5.
33. Dewar RL, Sarmiento MD, Lawton ES, Clark HM, Kennedy PE, Shah A, et al. Isolation of HIV 1 from Plasma of Infected individuals: an analysis of experimental conditions affecting successful virus propagation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:822–8.
34. Machuca A, Gutiérrez M, Mur A, Soriano V. Quantitative p24 antigenaemia for monitoring response to antiretroviral therapy in HIV-1 group O-infected patients. *Antivir Ther.* 1998;3:187–9.
35. Muñoz Almagro C, Fortuny Guash C, González-Cuevas A, Juncosa Morros T, García-Fructuoso T, Latorre Otín C. Application of molecular amplification

methods in the diagnosis and follow-up of HIV-1 infection in children infected by vertical transmission. *Med Clin (Barc)*. 2000; 27;114:769–71.

36. Noguera Julian A, De José MI. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el seguimiento del niño expuesto al virus de la inmunodeficiencia humana y a fármacos antirretrovirales durante el embarazo y el periodo neonatal. *An Pediatr*. 2012;76:6. Disponible en: www.seipweb.es (acceso: 18/03/13).
37. Resino S, Gurbindo M, Bellón J, Sánchez-Ramón S, Muñoz-Fernández M. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res*. 2000;47:509–15.
38. S R, JM B, JL J, MD G, MA M-F. Manifestaciones clínicas y marcadores biológicos en la historia natural de la infección por el VIH-1 en niños infectados verticalmente. Estudio longitudinal. *An Españoles Pediatr*. 2000;52:138–47.
39. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2001. 1-139. Disponible en: www.aidsinfo.gov/guidelines (acceso: 12/04/14).
40. OMS. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Organización Mundial de la Salud. 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129493/1/9789243505725_spa.pdf?ua=1&ua=1 (acceso: 22/09/15).
41. OMS. Tratamiento antirretroviral de la infección VIH en adultos y adolescentes. Organización Mundial de la Salud. 2010. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44539/1/9789243599762_spa.pdf (acceso: 22/09/15).
42. Sharland M, Gattinara di Zub GC, Ramos JT, Blanche S, Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. *HIV Med*. 2002;3:215–26.
43. PENTA Steering Committee, Welch S. et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med*. 2009;10:591–613.
44. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med*. 2015; doi:10.1111/hiv.12217
45. Farquhar C, Wamalwa D, Selig S, Mabuka J, Majiwa M, Sutton W, et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human

- immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and re-vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;28:295–9.
46. Chandwani S, Beeler J, Li H, Audet S, Smith B, Moye J, et al. Safety and immunogenicity of early measles vaccination in children born to HIV-infected mothers in the United States: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protocol 225. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl :S179–89.
 47. Pensiero S, Cagigi A, Palma P, Nilsson A, Capponi C, Freda E, et al. Timing of HAART defines the integrity of memory B cells and the longevity of humoral responses in HIV-1 vertically-infected children. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:7939–44.
 48. Pontesilli O, Kerkhof-Garde S, Notermans DW, Foudraine NA, Roos MT, Klein MR, et al. Functional T cell reconstitution and human immunodeficiency virus-1-specific cell-mediated immunity during highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1999;180:76–86.
 49. Pichichero ME. Vacunaciones de recuerdo : ¿ puede la memoria inmunológica adelantarse a la patogénesis de la enfermedad ? *Pediatr (Ed esp)*. 2009;68:295–302.
 50. Moro M, Málaga S, Madero L. Tratado de Pediatría. 11ª ed. Madrid: Panamericana; 2014. Cap.125: Vacunación e inmunoprofilaxis: 687-92.
 51. La PDE, Oficina S, Salud MDEL a, Street T. Control de la difteria, tos ferina , tétanos , Haemophilus influenzae tipo b y hepatitis B. Guía práctica. Organización Panamericana de Salud. 2006;604:1–113.
 52. Grupo de expertos en vacunación contra tosferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por Bordetella pertussis. *Salud Publica Mex*. 2011;53:57–65.
 53. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet*. 1998;351:1643–9.
 54. Riedemann S, Reinhardt G, Ibarra H, Frösner GG. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in healthy toddlers and children in Chile. *Acta Paediatr*. 2004;93:412–4.
 55. Troisi CL, Hollinger FB, Krause DS, Pickering LK. Immunization of seronegative infants with hepatitis A vaccine (HAVRIX; SKB): A comparative study of two dosing schedules. *Vaccine*. 1997;15:1613–7.
 56. Neilsen G, Bodsworth N, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. *J Infect Dis*. 1997;176:1064–7.

57. Usonis V, Bakasėnas V, Valentelis R, Katiliene G, Vidzeniene D, Herzog C. Antibody titres after primary and booster vaccination of infants and young children with a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal). *Vaccine*. 2003;21:4588–92.
58. Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safary a, Lee CY. Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children: results after 5 years. *Vaccine*. 1998;16:232–5.
59. Ni Y-H. Natural history of hepatitis B virus infection: pediatric perspective. *J Gastroenterol*. 2011;46:1–8.
60. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1478–84.
61. Ramírez O C a, Fernández A DG, Valderrama B SL, Gómez Q CH, Támara R JR, Álvarez M C a. Vacunación para hepatitis B en pacientes adultos infectados con virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil infectología*. 2009;26:26–33.
62. Serpe JN, Schmitz V, Lepage P. Vaccinations in HIV-infected children. *Rev Med Liege*. 2005;60:923–30.
63. Echevarr JE. Estrategias de diagnóstico en españa. *Rev Esp Salud Pulica*. 1999;73:635–8.
64. Nieto M, Ortiz A, Chauca J. Detección de anticuerpos IgG específicos para sarampión mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. *Rev med exp*. 2000;17:30–4.
65. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1–34.
66. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. [Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2015 recommendations]. *An Pediatr (Barc)*. Elsevier; 2015;82:44.e1–44.e12.
67. Sewankambo NK, Gray RH, Ahmad S, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, Nalugoda F, et al. Mortality associated with HIV infection in rural Rakai District, Uganda. *AIDS*. 2000;14:2391–400.
68. Urassa M, Boerma JT, Isingo R, Ngalula J, Ng'weshemi J, Mwaluko G, et al. The impact of HIV/AIDS on mortality and household mobility in rural Tanzania. *AIDS*. 2001;15:2017–23.

69. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*;364:1236–43.
70. Ndirangu J, Bärnighausen T, Tanser F, Tint K, Newell ML. Levels of childhood vaccination coverage and the impact of maternal HIV status on child vaccination status in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Heal*. 2009;14:1383–93.
71. Eley B. Immunization in patients with HIV infection: are practical recommendations possible? *Drugs*. 2008;68:1473–81.
72. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ*. 2003;81:61–70.
73. Hernández-Sampelayo T, Santos M, Navarro ML, González F, Saavedra J. Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Vacunas*. 2008;9:121–8.
74. Ros Arnal I, Herrero Álvarez M, Castell Miñana M, López Ruzafa E, Galera Martínez R, Moráis López A, et al. Valoración sistematizada del estado nutricional. *Acta Pediatr Esp*. 2011;69:165–72.
75. Herrero Álvarez M, Moráis López A, Pérez Macarrilla J. Valoración nutricional en Atención Primaria, ¿ es posible ? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011;13:255–69.
76. Estrada RC, Sabio VC. Valoración del estado nutricional. *Soc Española Endocrinol Pedriátrica*. Tema 1:1–28.
77. Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Valoración del estado nutricional. 2012;1:313–8.
78. Sánchez E. ¿Usamos los percentiles más adecuados? Donostia; 2011. Disponible en :www.avpap.org (acceso: 20/06/13).
79. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 2005;90:837–40.
80. Biblioteca Virtual en Salud. Descriptores en Ciencias de la Salud . Disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> (acceso 23/04/12).
81. The Cochrane Collaboration. Disponible en: <http://www.cochrane.org/index0.htm> (acceso: 13/04/13).
82. Biblioteca Cochrane Plus. Disponible en: <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp> (acceso:04/05/12).

83. AAP GrandRounds. Disponible en: <http://aapgrandrounds.aappublications.org/> (acceso: 12/03/14).
84. The Journal of Pediatrics. Current Best Evidence. <http://journals.elsevierhealth.com/periodicals/ymdp/content/societyCollectionCBE> (acceso: 14/05/14).
85. AAP Policy. Clinical Practice Guidelines. Disponible en: http://aappolicy.aappublications.org/practice_guidelines/index.dtl (acceso:12/02/13).
86. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/> (acceso:14/02/13).
87. Guíasalud. Catálogo de guías de práctica clínica en el sistema nacional de salud. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/> (acceso: 14/02/13).
88. Protocolos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Disponible en: www.seipweb.es (acceso: 12/06/14).
89. TRIP Database. Disponible en: http://www.update-software.com/trip/logon.asp?Log=1&SrchEx=_SrchEx_ (acceso: 23/04/14).
90. SUM Search. Disponible en: <http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm> (acceso: 12/04/12).
91. Gráficas y Tablas - Fundación Faustino Orbegozo. Disponible en: <http://www.fundacionorbegozo.com/el-instituto-de-investigacion-del-crecimiento-y-desarrollo/graficas-y-tablas/> (acceso 16/09/13).
92. EndocrinoPED. Antropometría [Web Pediátrica]. Antropometría. Disponible en: <http://www.webpediatria.com/endocrinoped/antropometria.php> (acceso 16/09/13).
93. Levin MJ. Varicella vaccination of immunocompromised children. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl (Suppl 2):S200–6.
94. Geretti AM, Doyle T. Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:32–8.
95. Abzug MJ. Vaccination in the Immunocompromised Child. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:233–6.
96. Fernández-Ibieta, Ramos JT, Auñón-Martín I. HIV-infected children vaccination coverage and safety in a Western European cohort: a retrospective study. *Int J STD AIDS.* 2007;18:351–3.
97. Rosenblatt HM, Song LY, Nachman SA, Stanley KE, Krogstad PA, Johnson GM, et al. Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids, and acellular

- pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:698–703.
98. Cagigi A, Cotugno N, Giaquinto C, Nicolosi L, Bernardi S, Rossi P, et al. Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-1 infected children: present knowledge and future directions. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:1784–94.
 99. Mitra M, Shah N, Faridi M, Ghosh A, Sankaranarayanan VS, Aggarwal A, et al. Long term follow-up study to evaluate immunogenicity and safety of a single dose of live attenuated hepatitis a vaccine in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:1147–52.
 100. Abarca K, Ibáñez I, de la Fuente P, Cerda L, Bergeret J, Frösner G, et al. Immunogenicity and tolerability of a paediatric presentation of a virosomal hepatitis A vaccine in Chilean children aged 1-16 years. *Vaccine*. 2011;29:8855–62.
 101. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:24–35.
 102. Kaplan RC, Landay AL, Hodis HN, Gange SJ, Norris PJ, Young M, et al. Potential cardiovascular disease risk markers among HIV-infected women initiating antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:359–68.
 103. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1074–81.
 104. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, González Tomé MI, Gurbindo MD, de José MI, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS*. 2013 ;27:1513–6.
 105. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1996;334:1222–30.
 106. Ramilo O, Hicks PJ, Borvak J, Gross LM, Zhong D, Squires JE, et al. T cell activation and human immunodeficiency virus replication after influenza immunization of infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:197–203.
 107. Bekker V, Westerlaken GH a, Scherpbier HJ, Alders S, Zaaijer H, van Baarle D, et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS*. 2006;20:2321–9.

108. Flynn PM, Cunningham CK, Rudy B et al. Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Youth: A Randomized Trial of Three Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56:325–32.
109. Jimenez HR, Hallit RR, Debari VA, Slim J. Hepatitis A vaccine response in HIV-infected patients: are TWINRIX and HAVRIX interchangeable? *Vaccine*. 2013;31:1328–33.
110. Schmitz V, Florkin B, Lepage P. Reactogenicity and immunogenicity of a meningococcal group C conjugate vaccine in HIV-infected children. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC. Chicago, Illinois, September 2003 [Abstract D1860. G1646].
111. Troy SB, Musingwini G, Halpern MS, Huang C, Stranix-Chibanda L, Kouiyavskaia D, et al. Vaccine poliovirus shedding and immune response to oral polio vaccine in HIV-infected and -uninfected Zimbabwean infants. *J Infect Dis*. 2013;208:672–8.
112. al-Attar I, Reisman J, Muehlmann M, McIntosh K. Decline of measles antibody titers after immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:149–51.
113. Arpadi SM, Markowitz LE, Baughman AL, Shah K, Adam H, Wiznia A, et al. Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics*. 1996;97:653–7.
114. Lindgren-Alves CR, Freire LM, Oliveira RC, Guerra HL, Da-Silva EE, Siqueira MM, et al. [Search of antimeasles antibodies in HIV-infected children after basic immunization]. *J Pediatr (Rio J)*;77:496–502.
115. Fowlkes A, Witte D, Beeler JA, Audet S, Garcia P, Curns A, et al. Persistence of vaccine-induced measles antibody beyond age 12 months: a comparison of response to one and two doses of Edmonston-Zagreb measles vaccine among HIV-infected and uninfected children in Malawi. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl:S149–57.
116. Borkowsky W, Rigaud M, Krasinski K, Moore T, Lawrence R, Pollack H. Cell-mediated and humoral immune responses in children infected with human immunodeficiency virus during the first four years of life. *J Pediatr*. 1992;120:371–5.
117. Helfand RF, Witte D, Fowlkes A, Garcia P, Yang C, Fudzulani R, et al. Evaluation of the immune response to a 2-dose measles vaccination schedule administered at 6 and 9 months of age to HIV-infected and HIV-uninfected children in Malawi. *J Infect Dis*. 2008;198:1457–65.
118. Moss WJ, Scott S, Mugala N, Ndhlovu Z, Beeler J a, Audet S a, et al. Immunogenicity of standard-titer measles vaccine in HIV-1-infected and

- uninfected Zambian children: an observational study. *J Infect Dis.* 2007;196:347–55.
119. Echeverría J, Azuara LA, Eguiluz GC, Trallero EP. Respuesta a la vacunación triple vírica y tétanos en niños infectados por VIH. *An Españoles Pediatría.* 1996;44:317–20.
 120. Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl :S164–78.
 121. Polonsky J a., Singh B, Masiku C, Langendorf C, Kagoli M, Hurtado N, et al. Exploring HIV infection and susceptibility to measles among older children and adults in Malawi: a facility-based study. *Int J Infect Dis.* 2015;31:61–7.
 122. Abzug MJ, Qin M, Levin MJ, Fenton T, Beeler JA, Bellini WJ, et al. Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles revaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2012;206:512–22.
 123. Melvin AJ, Mohan KM. Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics.* 2003;111:e641–4.
 124. Aupibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;45:637–42.
 125. Tejiokem MC, Gouandjika I, Béniguel L, Zanga MCE, Tene G, Gody JC, et al. HIV-infected children living in Central Africa have low persistence of antibodies to vaccines used in the expanded program on immunization. *PLoS One.* 2007;2:6–13.
 126. Verguet S, Johri M, Morris SK, Gauvreau CL, Jha P, Jit M. Controlling measles using supplemental immunization activities: a mathematical model to inform optimal policy. *Vaccine.* 2015;33:1291–6.
 127. Aupibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Persistence of measles, mumps, and rubella protective antibodies 3 years after revaccination in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1415–8.
 128. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine.* 2000;18:3106–12.

129. Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D, Jurriaans S, Zaaijer H, Kuijpers TW. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics*. 2006;118:e315–22.
130. Stermole BM, Grandits GA, Roediger MP, Clark BM, Ganesan A, Weintrob AC, et al. Long-term safety and serologic response to measles, mumps, and rubella vaccination in HIV-1 infected adults. *Vaccine*. 2011;29:2874–80.
131. Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ, Peltola H, Van-Damme P, Schumacher RF, et al. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? *Eur J Pediatr*. 2008;167:47–55.
132. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Med*. 2009;7:26.
133. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368:1365–76.
134. ECDC. Varicella vaccination in the European Union. 2015;1–58. Disponible en: www.ecdc.eu (acceso: 12/03/14).
135. Quirós a B. Varicela: una enfermedad prevenible. Respuesta inmunitaria frente al virus y la vacuna de la varicela. 2003;59(Supl 1):9–13.
136. Zubieta M, Santolaya ME, Hurtado C, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Seroprevalencia de virus hepatitis B en niños con cáncer en tratamiento quimioterápico en 6 hospitales de Santiago de Chile. *Rev Med Chil*. 2009;137:906–11.
137. Gershon AA, Mervish N, LaRussa P, Steinberg S, Lo SH, Hodes D, et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1997;176:1496–500.
138. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, et al. Effectiveness of Varicella Vaccine in Children Infected with HIV. *J Infect Dis*. 2010;201:1806–10.
139. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Blanchard S, Nowak B, Palumbo P, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr*. 2001;139:305–10.
140. Levin MJ, Gershon A a, Weinberg A, Song LY, Fentin T, Nowak B. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis*. 2006;194:247–55.

141. Taweessith W, Puthanakit T, Kowitdamrong E, Bunupuradah T, Wongngam W, Phasomsap C, et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:320–4.
142. Purswani MU, Karalius B, Yao T-J, Schmid DS, Burchett SK, Siberry GK, et al. Prevalence and Persistence of Varicella Antibodies in Previously Immunized Children and Youth With Perinatal HIV-1 Infection. [Internet]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385992> (acceso: 25/09/15).
143. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*. 2004;291:851–5.
144. Naranjo-Gómez A, Justicia-Martínez F, Molina-Carballo A. Varicela , Vacuna y sus controversias. *Bol SPAO*. 2009;3:9–20.
145. Redondo Granado MJ, Vizcaíno López I, García Saseta P, Torres Hinojal C, Nieto Sánchez R. Aparición temprana de varicela modificada en niños vacunados con una dosis. *An Pediatr*. 2013;78:330–4.
146. Borkowsky W, Steele CJ, Grubman S, Moore T, La Russa P, Krasinski K. Antibody responses to bacterial toxoids in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 1987;110:563–6.
147. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:510–8.
148. Aboal Beato MÁ, Martínez Suárez M, Castrillón Piñeiro LM, Juncal Fondevila AR. Titulación de anticuerpos protectores frente al tétanos y nuevas directrices de revacunación. *Aten Primaria*. 2012;44:2012–3.
149. Choudhury SA, Matin F. Subnormal and waning immunity to tetanus toxoid in previously vaccinated HIV-infected children and response to booster doses of the vaccine. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e1249–51.
150. Alsina L, Noguera Julian A, Fortuny Guash C. Impaired cellular immune response to tetanus toxoid but not to cytomegalovirus in effectively HAART-treated HIV-infected children. *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2013;31:2417–9.
151. Sanz Moreno JC, De Ory Manchón F, Grupo de Trabajo sobre Tos Ferina. Diagnóstico de laboratorio de tos ferina . Papel de la serología. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;20:212–8.
152. Tejiokem MC, Njamkepo E, Gouandjika I, Rousset D, Béniguel L, Bilong C, et al. Whole-cell pertussis vaccine induces low antibody levels in human immunodeficiency virus-infected children living in sub-Saharan Africa. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:479–83.

153. De Martino M, Podda A, Galli L, Sinangil F, Mannelli F, Rossi ME, et al. Acellular pertussis vaccine in children with perinatal human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Vaccine*. 1997;15:1235–8.
154. Abzug MJ, Song LY, Fenton T, Nachman S, Levin MJ, Rosenblatt HM, et al. Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2007;120:e1190–202.
155. Bodsworth N, Neilsen G, Donovan B. The effect of immunization with inactivated hepatitis A vaccine on the clinical course of HIV-1 infection: 1-year follow-up. *AIDS*. 1997;11:747–9.
156. Rimland D and Guest JL. Research letters. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. *AIDS*. 2005;19:1702–4.
157. Neilsen G, Bodsworth N, Watts N. Response to Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus – Infected and – Uninfected Homosexual Men. *J Infect Dis*. 1997;176:1064–7.
158. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-7):1–23.
159. Crisinel PA, Posfay-Barbe KM, Aebi C, Cheseaux J-J, Kahlert C, Rudin C, et al. Determinants of hepatitis A vaccine immunity in a cohort of human immunodeficiency virus-infected children living in Switzerland. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:1751–7.
160. Mena G, García-Basteiro AL, Llupià A, Díez C, Costa J, Gatell J-M, et al. Factors associated with the immune response to hepatitis A vaccination in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2013;31:3668–74.
161. Sudjaritruk T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody responses to hepatitis A virus vaccination in thai hiv-infected children with immune recovery after antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:256–9.
162. Saksawad R, Likitnukul S, Warachit B, Hanvivatvong O, Poovorawan Y, Puripokai P. Immunogenicity and safety of a pediatric dose virosomal hepatitis A vaccine in Thai HIV-infected children. *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2011;29:4735–8.
163. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 2005;118 Suppl :75S – 83S.
164. Weinberg A, Gona P, Nachman S, Defechereux P, Yogev R, Hughes W, et al. Antibody responses to hepatitis A virus vaccine in HIV-infected children with evidence of immunologic reconstitution while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2006;193:302–11.

165. Siberry GK, Collier RJ, Henkle E, Kiefner C, Joyner M, Rogers J, et al. Antibody response to hepatitis A immunization among human immunodeficiency virus-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:465–8.
166. Overton ET, Nurutdinova D, Sungkanuparph S, Seyfried W, Groger RK, Powderly WG. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *J Viral Hepat*. 2007;14:189–93.
167. Weinberg A, Huang S, Fenton T, Patterson-Bartlett J, Gona P, Read JS, et al. Virologic and immunologic correlates with the magnitude of antibody responses to the hepatitis A vaccine in HIV-infected children on highly active antiretroviral treatment. *Journal Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:17–24.
168. Sharapov UM, Bulkow LR, Negus SE, Spradling PR, Homan C, Drobeniuc J, et al. Persistence of hepatitis A vaccine induced seropositivity in infants and young children by maternal antibody status: 10-year follow-up. *Hepatology*. 2012;56:516–22.
169. Bian G-L, Ma R, Dong H-J, Ni H-X, Hu F-J, Chen Y-R, et al. Long-term clinical observation of the immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Vaccine*. 2010;28:4798–801.
170. Gouvêa A de FTB, Pinto MI de M, Miyamoto M, Machado DM, Pessoa SD, Carmo FB do, et al. Persistence of hepatitis A virus antibodies after primary immunization and response to revaccination in children and adolescents with perinatal HIV exposure. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33:142–9.
171. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten a D, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188:571–7.
172. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungham K, Lange JMA, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS*. 2004;18:1169–77.
173. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt M, Meyer P, Libbrecht E et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients . Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18:1161–5.
174. Fernandes SJ, Shlessarenko N, Souto FJD. Effects of vertical HIV infection on the persistence of anti-HBs after a schedule of three doses of recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2008;26:1032–7.
175. Siriaksorn S, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2006;24:3095–9.

176. Rogers AS, Lindsey JC, Futterman DC, Zimmer B, Abdalian SE, D'Angelo LJ. Serologic examination of hepatitis B infection and immunization in HIV-positive youth and associated risks. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 220 Team. *AIDS Patient Care STDS*. 2000;14:651–7.
177. Irungu E, Mugo N, Ngure K, Njuguna R, Celum C, Farquhar C, et al. Immune response to hepatitis B virus vaccination among HIV-1 infected and uninfected adults in Kenya. *J Infect Dis*. 2013;207:402–10.
178. Mutwa PR, Boer KR, Rusine JB, Muganga N, Tuyishimire D, Reiss P, et al. Hepatitis B virus prevalence and vaccine response in HIV-infected children and adolescents on combination antiretroviral therapy in Kigali, Rwanda. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:246–51.
179. Lao-Araya M, Puthanakit T, Aурpibul L, Taecharoenkul S, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective level of hepatitis B antibody 3 years after revaccination in HIV-infected children on antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2011;29:3977–81.
180. Lao-araya M, Puthanakit T, Aурpibul L, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2007;25:5324–9.
181. Pessoa SD, Miyamoto M, Ono E, Gouvêa AFTB, de Moraes-Pinto MI, Succi RCM. Persistence of vaccine immunity against hepatitis B virus and response to revaccination in vertically HIV-infected adolescents on HAART. *Vaccine*. 2010;28:1606–12.
182. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2005;4:1045–8.
183. Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int J Infect Dis*. 2008;12:e77–83.
184. Abzug MJ, Warshaw MG, Rosenblatt HM, Levin MJ, Nachman S, Pelton SI, et al. Immunogenicity and immunologic memory after hepatitis B virus booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2009;200:935–46.
185. Scolfaro C, Fiammengo P, Balbo L, Madon E, Tovo PA. Hepatitis B vaccination in HIV-1-infected children: double efficacy doubling the paediatric dose. *AIDS*. 1996;10:1169–70.
186. Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-Positive Traveler. *Am J Med*. 2007;120:574–80.

187. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel M-L, Piroth L, Rey D, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1432–40.
188. Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Int J STD AIDS*. 2008;19:600–4.
189. Sjogren M. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am J Med*. 2005;118:34S–39S.
190. Jongjirawisan Y, Ungulkraiwit P, Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:2028–34.
191. Kemper CA, Gangar M, Arias G, Kane C, Deresinski SC. The prevalence of measles antibody in human immunodeficiency virus-infected patients in northern California. *J Infect Dis*. 1998;178:1177–80.
192. Saleem AF, Mach O, Quadri F, Khan A, Bhatti Z, Rehman NU, et al. Immunogenicity of poliovirus vaccines in chronically malnourished infants: a randomized controlled trial in Pakistan. *Vaccine*. 2015;33:2757–63.
193. Gnanashanmugam D, Troy SB, Musingwini G, Huang C, Halpern MS, Stranix-Chibanda L, et al. Immunologic response to oral polio vaccine in human immunodeficiency virus-infected and uninfected Zimbabwean children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:176–80.
194. Triki H, Abdallah M V, Ben Aissa R, Bouratbine A, Ben Ali Kacem M, Bouraoui S, et al. Influence of host related factors on the antibody response to trivalent oral polio vaccine in Tunisian infants. *Vaccine*. 1997;15:1123–9.
195. Sutter RW, Suleiman AJ, Malankar P, Al-Khusaiby S, Mehta F, Clements GB, et al. Trial of a supplemental dose of four poliovirus vaccines. *N Engl J Med*. 2000;343:767–73.
196. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle P-Y. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1130–9.
197. Delgado Torralbo E, Vazquez Moreno J a., García León J, González Enríquez J, Martínez Navarro F, Berrón Morato S, et al. Niveles de anticuerpos bactericidas frente a meningococo C tras la vacunación de niños de 2 a 6 años de edad en Andalucía. *Rev Esp Salud Publica*. 2000;74:433–44.

198. González Enríquez J, García Comas L, Alcaide JF, Sáenz A, Conde J. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C. *Rev Esp Salud Publica*. 1997;71:103–26.
199. Bertolini DV, Costa LS, van der Heijden IM, Sato HK, Marques HH de S. Immunogenicity of a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *Vaccine*. 2012;30:5482–6.
200. Milagres LG, Costa PR, Santos BAN, Silva GP, Cruz AC, Pereira-Manfro WF, et al. CD4+ T-cell activation impairs serogroup C *Neisseria meningitis* vaccine response in HIV-infected children. *AIDS*. 2013;27:2697–705.
201. Milagres LG, Costa PR, Silva GP, Carvalho KI, Pereira-Manfro WF, Ferreira B, et al. Subsets of memory CD4+ T cell and bactericidal antibody response to *Neisseria meningitidis* serogroup C after immunization of HIV-infected children and adolescents. *PLoS One*. 2014;9:e115887.
202. Frota ACC, Milagres LG, Harrison LH, Ferreira B, Menna Barreto D, Pereira GS, et al. Immunogenicity and safety of meningococcal C conjugate vaccine in children and adolescents infected and uninfected with HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:e113–8.
203. Ramos JT, Bernaola Iturbe E. Vacunación en niños con infección por VIH: . 858–68. Disponible en: http://vacunasaep.org/manual/Cap13_4_Vacunacion_ninos_VIH.pdf (acceso: 08/09/13).
204. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, Heyderman RS, MacMahon E, et al. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Med*. 2008;9:795–848.
205. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, t. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1–166.
206. Pandolfi E, Carloni E, Marino MG, Ciofi degli Atti ML, Gesualdo F, Romano M, et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. *Vaccine*. 2012;30:5172–8.

